Medinsights
Knowledge for Health

Bs. JASON FUNG

Người tiên phong đi theo con đường chữa trị
tiểu đường dựa vào nguyên nhân

MẬT MÃ TIỂU ĐƯỜNG

THE DIABETES CODE

HỒ THU PHƯƠNG *dịch*

ĐÁNH BẠI BỆNH TIỂU ĐƯỜNG

"

Ngăn ngừa và đẩy lùi Tiểu đường Type 2
theo cách tự nhiên

ets Education Technology Science
NHÀ XUẤT BẢN DÂN TRÍ

Duong Kobo's Book Club

Tủ sách Kỹ thuật số
dành cho
Kindle & Kobo

SCAN TO JOIN

NHÀ XUẤT BẢN DÂN TRÍ

Số 9 - Ngõ 26 - Phố Hoàng Cầu - Q.Đống Đa - TP. Hà Nội

VPGD: Số 347 Đội Cấn - Quận Ba Đình - TP. Hà Nội

ĐT: (024). 66860751 - (024). 66860752

Email: nxbdantri@gmail.com

Website: nxbdantri.com.vn

THE DIABETES CODE

Chịu trách nhiệm xuất bản

BÙI THỊ HƯƠNG

Chịu trách nhiệm nội dung

LÊ QUANG KHÔI

Biên tập: Trần Thị Phương Đông

Sửa bản in: Thảo Anh

Vẽ bìa: Hoàng Khánh

Trình bày: Mỹ Mây

In 5.000 cuốn, khổ 15 x 23 cm tại Công ty TNHH MTV In và Thương mại Thông tấn xã Việt Nam

Địa chỉ: Số 70/342 Khương Đình, Hạ Đình, Thanh Xuân, Hà Nội.

Số xác nhận đăng kí xuất bản: 4037-2020/CXBIPH/03-122/DT.

Quyết định xuất bản số: 1229/QĐXB/NXBDT cấp ngày 05/10/2020.

Số ISBN: 978-604-304-665-6

In xong, nộp lưu chiểu năm 2020.

CÔNG TY CỔ PHẦN XUẤT BẢN VÀ DỮ LIỆU ETS

Trụ sở chính: Tầng 3, Dream Center Home, số 11A, ngõ 282 Nguyễn Huy Tưởng, Thanh Xuân, Hà Nội.

Tel: (84-24) 3 722 62 34 | **Fax:** (84-24) 3 722 62 37 | **Email:** info@alphabooks.vn

Phòng kinh doanh: Tel/Fax: (84-24) 3 773 8857 | Email: sale@alphabooks.vn

Chi nhánh TP. HCM: 138C Nguyễn Đình Chiểu, Phường 6, Quận 3, TP. HCM

Tel: (84-28) 3 8220 334 | 35

Lời giới thiệu

Bệnh tiểu đường đang ngày càng trở nên phổ biến trên toàn thế giới. Nếu vào năm 1980, số lượng người bị tiểu đường toàn cầu là 108 triệu thì đến năm 2019, có khoảng 463 triệu người mắc bệnh. Dự đoán, con số này sẽ tăng lên 700 triệu người vào năm 2045. Bệnh tiểu đường nếu không được kiểm soát tốt, có thể sẽ dẫn đến các biến chứng về tim mạch, mắt, thần kinh và thận.

Các quan điểm hiện nay đều coi tiểu đường type 2 là một bệnh mạn tính và tiến triển – bản án chung thân không có khả năng phục hồi. Bên cạnh đó, các phương pháp điều trị thông thường dựa vào insulin hoặc thuốc hạ đường huyết có thể làm trầm trọng thêm vấn đề, dẫn đến tăng cân đáng kể, thậm chí là bệnh tim. Bác sĩ Fung cho rằng bệnh tiểu đường type 2 có thể phục hồi thông qua chế độ dinh dưỡng hợp lý và giải pháp nhịn ăn gián đoạn. Nếu chưa từng tìm hiểu hoặc đọc qua cuốn sách nào về bệnh tiểu đường thì *The Diabetes Code* là tác phẩm bạn nên chọn. Jason Fung đã đúc kết những kiến thức và kinh nghiệm điều trị tiểu đường trong nhiều năm một cách đơn giản, rõ ràng và dễ hiểu, ngay cả với những người không có nhiều kiến thức về y học. Nó có thể đen đến cho người đọc một giải pháp mới, một hy vọng mới trong việc kiểm soát và phòng ngừa bệnh tiểu đường tốt hơn. Với các nhân viên y tế, điều dưỡng, bác sĩ – những người đã, đang và sẽ điều trị người bệnh tiểu đường – cũng nên đọc cuốn sách này để có thêm góc nhìn mới trong hướng dẫn chăm sóc và điều trị cho bệnh nhân.

Viện Y học Ứng dụng Việt Nam trân trọng giới thiệu tới Quý độc giả cuốn The Diabetes Code. Hy vọng bạn sẽ thu thập được nhiều thông tin hữu ích cho bản thân và gia đình, cũng như sẽ có một lối sống lành mạnh và chế độ dinh dưỡng hợp lý hơn.

Xin trân trọng giới thiệu tới Quý độc giả!

Tiến sĩ, Bác sĩ Trương Hồng Sơn

Phó Tổng thư ký Tổng hội Y học Việt Nam

Viện trưởng Viện Y học Ứng dụng Việt Nam

Tôi muốn dành tặng cuốn sách này cho người vợ xinh đẹp của tôi, Mina.

Em là ngôi sao dẫn lối cho anh, không có em anh sẽ lạc lối mãi mãi.

Em là cuộc đời của anh, tình yêu của anh, là tất cả đối với anh.

Những lời khen tặng
THE DIABETES CODE

"Nhờ hiểu được nguyên nhân tiềm ẩn của bệnh, bác sĩ Fung đã phát hiện ra cách phòng ngừa, đồng thời đẩy lùi [tiểu đường type 2] qua những phương pháp ăn uống tự nhiên thay vì sử dụng thuốc. Đây là một cuốn sách quan trọng của thời đại. Tôi thành thật khuyên bạn nên đọc nó."

- BÁC SĨ MARK HYMAN,

tác giả của cuốn Food: What the Heck Should I Eat?

"Trong cuốn *The Diabetes Code*, bác sĩ Fung đã dẫn chứng các trường hợp từ bỏ sử dụng đường cũng như carbohydrate tinh chế và thay thế chúng bằng thực phẩm nguyên dạng chứa chất béo lành mạnh. Bác sĩ Fung giới thiệu một giải pháp điều trị tiểu đường type 2 dễ thực hiện bằng cách giải quyết nguyên nhân gốc rễ của nó là chế độ ăn."

- MARIA EMMERICH,

tác giả của cuốn The 30-Day Ketogenic Cleanse

"Cuốn *The Diabetes Code* nên nằm trên giá sách của mọi bác sĩ và các bệnh nhân đang phải vật lộn với việc kiểm soát đường huyết."

- BÁC SĨ CARRIE DIULUS, giám đốc chuyên môn của Trung tâm điều trị cột sống thuộc Bệnh viện tư Crystal

"Cuốn *The Diabetes Code* có giọng điệu khiêu khích thẳng thừng nhưng cũng rất thiết thực… một bản kế hoạch rõ ràng cho mọi người nhằm kiểm soát đường huyết, sức khỏe và sinh mạng."

- BÁC SĨ WILL COLE, bác sĩ y học chức năng hàng đầu và giảng viên tại drwillcole.com

Lời tựa

Chỉ trong vòng một thế hệ, tiểu đường từ một căn bệnh hiếm gặp đã trở thành đại dịch. Bước ngoặt thảm họa này làm dấy lên những câu hỏi cấp thiết: Tại sao lại có nhiều người mắc bệnh đột ngột như vậy? Tại sao các chuyên gia sức khỏe vẫn thất bại trong việc lý giải hay đưa ra một phương pháp điều trị cho căn bệnh khủng khiếp này, dù cho đã được đầu tư hàng tỷ đô la? Thay vào đó, họ lại từ bỏ việc tìm kiếm một phương pháp chữa trị, tuyên bố rằng tiểu đường type 2[1] là một bệnh lý tiến triển mạn tính khiến sức khỏe bị suy giảm chậm rãi, đau đớn và dẫn đến tử vong sớm.

Đáng buồn thay, các chuyên gia về tiểu đường trên toàn thế giới đã nhất trí rằng niềm hy vọng tốt nhất cho những người mắc bệnh chỉ là kiểm soát hay trì hoãn căn bệnh, bằng cách phụ thuộc cả đời vào thuốc men cùng các thiết bị y tế và phẫu thuật. Chẳng ai chú trọng vào việc cải thiện dinh dưỡng. Thay vào đó, vào năm 2016, khoảng 45 cộng đồng y học và khoa học trên khắp thế giới đã công bố rằng phẫu thuật giảm cân, phương thức tốn kém và mạo hiểm, là lựa chọn hàng đầu cho việc điều trị tiểu đường. Mới đây, một sáng kiến giảm cân đã được chấp thuận, bao gồm việc thực hiện phẫu thuật để cấy một ống mỏng vào dạ dày nhằm đẩy thức ăn ra khỏi cơ thể trước khi ca-lo được hấp thu. Đây đôi khi được gọi là "chứng ăn-ói được y học chấp nhận". Tất cả những phương pháp này bổ sung cho phác đồ điều trị cơ bản của những người mắc tiểu đường: nhiều loại thuốc với chi phí lên tới hàng trăm đô la mỗi tháng, bao gồm cả insulin, một loại thuốc thường gây *tăng* cân.

Các kỹ thuật kiểm soát tiểu đường rất đắt đỏ, mang tính xâm lấn và không có tác dụng trong việc đẩy lùi tình trạng tiểu đường – đúng như những gì bác sĩ Jason Fung đã giải thích trong cuốn *The Diabetes Code*, "bạn không thể dùng thuốc [hay thiết bị] để chữa khỏi một căn bệnh liên quan đến việc ăn uống".

Ý tưởng đột phá được bác sĩ Fung trình bày trong cuốn sách đã nhấn mạnh rằng tiểu đường bắt nguồn từ phản ứng của insulin trong cơ thể với việc thường xuyên tiêu thụ quá nhiều carbohydrate và cách tốt nhất cũng như tự nhiên nhất để đảo ngược căn bệnh này là giảm tiêu thụ carbohydrate. Giờ đây một chế độ ăn ít carbohydrate nhằm điều trị béo phì không chỉ được áp dụng bởi hàng trăm bác sĩ trên khắp thế giới mà còn được ủng hộ bởi hơn 75 thử nghiệm lâm sàng, thực hiện trên hàng nghìn người, bao gồm cả một số thử nghiệm kéo dài hai năm, giúp khẳng định rằng chế độ ăn này an toàn và hiệu quả.

Một điều đáng chú ý là việc ăn kiêng carbohydrate nhằm điều trị tiểu đường đã có từ cách đây hơn một thế kỷ, khi chế độ ăn này được coi là phương pháp điều trị tiêu chuẩn. Theo cuốn sách giáo khoa y học được viết vào năm 1923 bởi "cha đẻ của y học hiện đại", Ngài William Osler, tiểu đường có thể được định nghĩa là một căn bệnh với "khả năng thông thường tận dụng carbohydrate bị suy yếu". Mặc dù vậy, không lâu sau đó, khi thuốc insulin xuất hiện, lời khuyên đó đã thay đổi, khiến việc ăn nhiều carbohydrate lại một lần nữa trở thành điều bình thường.

Ý tưởng của Osler không được hồi sinh cho tới khi được nhà báo khoa học Gary Taubes khai quật và phát triển nó thành một cấu trúc tư duy toàn diện cho giả thuyết "carbohydrate- insulin" trong cuốn sách có sức ảnh hưởng mạnh mẽ vào năm 2007, *Good Calories, Bad Calories*. Các nhà khoa học Stephen D. Phinney và Jeff S. Volek, cùng với bác sĩ Richard K. Bernstein, đã đưa ra mô hình lâm sàng hiện đại cho các bệnh nhân tiểu đường.[2]

Như một bước tiến mới đầy hứng khởi, các bằng chứng thử nghiệm lâm sàng chuyên sâu về bệnh nhân tiểu đường đã xuất hiện. Khi cuốn sách trên được viết, đã có ít nhất một thử nghiệm, trên khoảng 330 người, nhằm tìm kiếm phương pháp điều trị căn bệnh này bằng một chế độ ăn rất ít carbohydrate. Ở mốc thời gian một năm, các nhà nghiên cứu đã phát hiện ra rằng khoảng 97% các bệnh nhân đã giảm hay ngừng sử dụng insulin và 58% đã chính thức được chẩn đoán là không còn bị tiểu đường.[3] Nói cách khác, các bệnh nhân này đã được điều trị thành công căn bệnh tiểu đường của họ chỉ bằng cách hạn chế carbohydrate – một khám phá nên được so sánh với tiêu chuẩn chăm sóc bệnh nhân tiểu đường chính thức mà lâu nay vẫn tuyên bố chắc chắn 100% rằng căn bệnh này "không thể chữa trị".

Jason Fung, một bác sĩ chuyên khoa thận nổi danh nhờ việc đưa ra phương pháp nhịn ăn gián đoạn nhằm kiểm soát tình trạng béo

phì, là người hăng say và dứt khoát ủng hộ phương pháp giảm thiểu carbohydrate. Ngoài sự thấu hiểu tuyệt vời, anh còn có năng khiếu trong việc giải thích rõ ràng những khái niệm khoa học phức tạp và truyền tải nó thông qua những mẩu chuyện hoàn hảo. Ví dụ, không ai có thể quên được hình ảnh những người Nhật đi làm trong giờ cao điểm bị nhồi nhét vào các toa tàu điện ngầm được đem ra làm phép ẩn dụ cho lượng glucose trong máu bị nhồi nhét vào mọi tế bào cơ thể. Chúng ta hiểu được rằng: cơ thể không có khả năng tiếp nhận quá nhiều glucose! Bác sĩ Fung giải thích mối quan hệ giữa glucose và insulin, chúng không những gây ra béo phì và tiểu đường mà còn là thủ phạm của hàng loạt các bệnh mạn tính khác.

Vấn đề hiển nhiên là tại sao phương pháp hạn chế carbohydrate lại không được nhiều người biết đến. Quả thực, trong sáu tháng trước khi tôi viết phần mở đầu, có rất nhiều bài báo nói về béo phì đã xuất hiện trên các ấn phẩm danh tiếng như *New York Times, Scientific American,* và tạp chí *Time*. Nhưng trong số hàng nghìn từ đã được viết ra, "insulin" – thứ có khả năng giải thích được rất nhiều điều – lại không hề được đề cập đến. Sơ suất này tương đối khó hiểu, không may thay, nó cũng phản ánh sự thiên vị thực sự tồn tại trong cộng đồng chuyên gia đã tán thành một phương pháp khác hẳn trong nửa thế kỷ.

Dĩ nhiên, đó là đếm ca-lo và né tránh chất béo. Trong những năm gần đây, các cơ quan có thẩm quyền như Bộ Nông nghiệp và Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh Hoa Kỳ, hai tổ chức đã cùng xuất bản *Hướng dẫn chế độ ăn cho người Mỹ*, cùng với Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ, đều đã ngừng ủng hộ chế độ ăn "ít chất béo", mặc dù họ vẫn tin rằng việc kiểm soát cân nặng có thể được giải thích bằng mô hình Ca-lo Vào, Ca-lo Ra. Nhiều luận điểm khoa học khắt khe đã lật tẩy quan niệm này và mặc dù vẫn không kiềm chế được các đại dịch bệnh mạn tính, sự đơn giản cùng mức độ ủng hộ rộng khắp của các chuyên gia đã cho phép nó tiếp tục tồn tại.

Ngoài ra còn có sự thật nổi bật rằng phần lớn các tổ chức y tế ngày nay được cấp vốn bởi các công ty dược và công ty sản xuất thiết bị y tế, những tổ chức không hề quan tâm đến giải pháp ăn uống dành cho căn bệnh này. Quả thực, một biện pháp dinh dưỡng có thể đảo ngược căn bệnh và chấm dứt nhu cầu sử dụng thuốc sẽ loại trừ các công ty này khỏi thương trường. Điều này có thể giải thích được tại sao trong hội thảo thường niên diễn ra gần đây của Hiệp hội Tiểu đường Hoa Kỳ (ADA), mặc dù có rất nhiều thiết bị và phương pháp phẫu thuật y tế khác nhau được giới thiệu nhưng gần như không có chút thông tin nào về các chế độ ăn ít

carbohydrate. Và điều này lại một lần nữa có thể giải thích được tại sao, khi các giám đốc chuyên môn của hai bệnh viện tư về béo phì (trong đó có một bệnh viện thuộc Đại học Harvard) công bố bài viết trên tờ *New York Times* về việc thiếu vắng cuộc thảo luận xoay quanh chế độ ăn tại hội thảo năm 2016, chính ADA đã phản đối họ.[4] Người ta có thể cho rằng, ngoài xung đột lợi ích về mặt tài chính, sự bất đồng nhận thức có thể là quá mức đối với các chuyên gia khi phải đối mặt với những thông tin ám chỉ rằng kiến thức và khuyến cáo của họ trong suốt 50 năm qua là sai lầm. Thực ra, còn tệ hơn: nó gây hại.

Thành công của việc giới hạn carbohydrate mang ẩn ý về một sự thật rõ ràng rằng khuyến cáo ăn ít chất béo, *nhiều* carbohydrate trong vài thập kỷ qua hiển nhiên đã gây ra đại dịch béo phì và tiểu đường thay vì ngăn ngừa chúng. Đây là một kết luận đáng buồn cho nửa thế kỷ nỗ lực của y tế công cộng. Nếu muốn có bất kỳ hy vọng trong việc đẩy lùi các đại dịch trên, chúng ta phải chấp nhận khả năng này, bắt đầu khám phá khoa học thay thế có trong cuốn sách này và khởi đầu một lộ trình mới về phía trước để có được sự thật, kiến thức và một sức khỏe tốt hơn.

Nina Teicholz

Tác giả của cuốn sách bán chạy toàn cầu, *The Big Fat Surprise*

(nhà xuất bản Simon & Schuster 2014)

Hướng dẫn nhanh về cách ngăn ngừa và đẩy lùi Tiểu Đường Type 2

CÁCH ĐÂY 30 NĂM, các thiết bị điện gia dụng như đầu đọc băng VCR thường đi kèm một bản hướng dẫn sử dụng dày cộp. Nó thường ghi rõ rằng "Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng", sau đó nói về quy trình cài đặt chi tiết và hướng dẫn khắc phục vấn đề được mô tả cẩn thận cho mọi sai sót có thể gặp phải. Hầu hết chúng ta đều bỏ qua hướng dẫn sử dụng và bắt đầu mày mò tìm cách khắc phục sự cố mỗi khi nó xảy ra, chẳng hạn như khi đồng hồ của đầu đọc băng cứ nháy mãi ở thời điểm 12:00.

Ngày nay, các thiết bị điện tử mới thường đi kèm một hướng dẫn khởi đầu nhanh, đề cập đến vài bước cơ bản để khởi động cỗ máy của bạn. Mọi thứ khác vẫn được trình bày trong một cuốn hướng dẫn sử dụng chi tiết, giờ đây thường được tìm thấy trên mạng, nhưng bạn không cần phải tra cứu nó trừ khi muốn cỗ máy của mình thực hiện các chức năng phức tạp hơn. Hướng dẫn sử dụng theo cách này hữu dụng hơn nhiều.

Hãy coi phần này của cuốn sách là một hướng dẫn khởi đầu nhanh cho việc đảo ngược và phòng ngừa tiểu đường type 2, một lời giới thiệu ngắn gọn về căn bệnh: nó là gì, tại sao các phương pháp điều trị thông thường không mang lại kết quả và ngày nay bạn có thể làm gì để bắt đầu kiểm soát sức khỏe của mình một cách hiệu quả.

SỰ THẬT: HOÀN TOÀN CÓ THỂ ĐẨY LÙI VÀ PHÒNG NGỪA TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2

PHẦN LỚN CÁC CHUYÊN GIA Y TẾ đều coi tiểu đường type 2 là một căn bệnh mạn tính và có khuynh hướng nặng dần. Điều này khuyến khích ý tưởng rằng tiểu đường type 2 là con đường một

chiều, một án chung thân không có khả năng ân xá: căn bệnh sẽ dần trở nặng cho tới khi bạn phải tiêm insulin.

Nhưng thực ra đây là một lời nói dối khủng khiếp. Biết được điều này cũng là một tin tốt cho những người đã bị chẩn đoán mắc tiền tiểu đường hoặc tiểu đường type 2. Nhận thức được sự sai lầm của quan niệm này là bước quan trọng đầu tiên trong việc chữa trị căn bệnh. Hiện nay, hầu hết mọi người đều tự nhận thức được điều này. Thật dễ để chứng minh rằng tiểu đường type 2 gần như luôn có thể bị đẩy lùi.

Giả sử một người được chẩn đoán mắc tiểu đường type 2, với mức đường huyết thường xuyên cao hơn bình thường. Anh ấy đã nỗ lực để giảm được hơn 20 kg và được phép ngừng sử dụng thuốc hạ đường huyết bởi vì mức đường huyết của anh giờ đã bình thường. Bạn sẽ nói gì với con người này? Có thể sẽ là: "Làm tốt lắm. Cậu đã tự chăm sóc bản thân rất tốt. Cứ phát huy nhé!"

Điều bạn sẽ *không* nói chính là: "Cậu như một tên dối trá đáng khinh. Bác sĩ của tôi bảo rằng đây là một căn bệnh mạn tính và có khuynh hướng nặng dần, vậy nên hẳn là cậu đang nói dối." Một điều có vẻ hoàn toàn hiển nhiên là tình trạng tiểu đường đã được đảo ngược vì người bạn này đã giảm được hết số cân thừa. Và đó là điểm cốt lõi: *tiểu đường type 2 là một căn bệnh có thể chữa trị*.

Ngay từ đầu chúng ta đã cảm nhận được sự thật này qua trực giác. Nhưng chỉ có những thay đổi về chế độ ăn và lối sống, chứ *không* phải thuốc men, mới có thể đảo ngược căn bệnh này, đơn giản vì tiểu đường type 2 là một căn bệnh chủ yếu liên quan đến dinh dưỡng. Yếu tố quyết định quan trọng nhất đương nhiên là việc giảm cân. Phần lớn các loại thuốc dùng để điều trị tiểu đường type 2 đều không làm giảm cân. Thực tế, chúng có tác dụng ngược lại. Ví dụ, ai cũng biết, insulin gây *tăng* cân. Khi bệnh nhân bắt đầu được tiêm insulin để điều trị tiểu đường type 2, họ thường cảm thấy mình đang đi sai hướng.

Các bệnh nhân tiểu đường của tôi thường phân trần: "Bác sĩ, anh luôn nói rằng việc giảm cân là chìa khóa cho việc đảo ngược bệnh tiểu đường. Ấy vậy mà anh vẫn kê cho tôi một loại thuốc khiến tôi tăng hơn 10 kg. Điều đó tốt ở chỗ nào chứ?" Tôi chưa từng có một câu trả lời thỏa đáng cho câu hỏi hệ trọng này bởi vì nó không tồn tại. Sự thật chỉ đơn giản là nó *không* tốt. Điểm mấu chốt trong việc điều trị tiểu đường là giảm cân. Về lý thuyết, insulin không khiến tình hình trở nên khả quan hơn bởi vì nó gây tăng cân, thực chất còn khiến bệnh nặng thêm.

Do giảm cân là điểm mấu chốt trong việc chữa trị tiểu đường type 2 nên thuốc men không giúp ích được gì. Chúng ta chỉ giả vờ rằng thuốc có tác dụng. Đó là lý do tại sao phần lớn các bác sĩ cho rằng tiểu đường type 2 là bệnh mạn tính và có khuynh hướng nặng dần. Chúng ta đã né tránh một sự thật khó chịu: *thuốc men không thể chữa khỏi căn bệnh liên quan đến dinh dưỡng.* Nó hữu dụng không khác gì việc đem theo ống thở lặn tới một cuộc đua xe đạp vậy. Vấn đề không phải là căn bệnh mà nằm ở cách chúng ta điều trị nó.

Nguyên lý áp dụng cho việc đảo ngược tiểu đường type 2 cũng có thể được áp dụng cho việc phòng ngừa nó. Béo phì và tiểu đường type 2 có liên hệ chặt chẽ với nhau; thông thường, việc tăng cân cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh. Sự tương quan là không hoàn hảo nhưng việc duy trì một cân nặng lý tưởng là bước đầu tiên trong việc phòng bệnh.

Nhiều người cho rằng tiểu đường type 2 là một phần không thể tránh khỏi trong cuộc sống hiện đại, nhưng điều này không hề đúng. Đại dịch tiểu đường type 2 thực sự chỉ bắt đầu vào cuối những năm 1980. Vậy nên chúng ta chỉ cần lùi lại một thế hệ để tìm ra lối sống có thể phòng ngừa căn bệnh này.

SỰ THẬT: HẤP THỤ QUÁ NHIỀU ĐƯỜNG LÀ NGUYÊN NHÂN GÂY RA TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2

VỀ BẢN CHẤT, tiểu đường type 2 có thể được hiểu là một căn bệnh do có quá nhiều insulin, thứ cơ thể tiết ra khi chúng ta ăn quá nhiều đường. Đóng khung vấn đề theo cách này thực sự vô cùng hiệu quả bởi vì giải pháp trở nên rõ ràng ngay lập tức. Chúng ta phải hạ mức insulin của mình bằng cách giảm ăn đường và carbohydrate tinh chế (một dạng đường).

Hãy hình dung cơ thể của bạn như một bát đường lớn. Khi mới sinh ra, cái bát này rỗng. Qua vài thập kỷ, bạn ăn đường và carbohydrate tinh chế, chiếc bát sẽ đầy dần lên. Lần tiếp theo bạn ăn, đường được đổ vào và tràn ra ngoài bởi vì bát đã đầy.

Tình cảnh tương tự cũng xảy ra trong cơ thể con người. Khi bạn ăn đường, cơ thể tiết ra hormone insulin để giúp di chuyển đường vào các tế bào, nơi nó được sử dụng làm năng lượng. Nếu bạn không đốt hết chỗ đường đó thì qua nhiều thập kỷ, các tế bào sẽ bị đầy. Lần tiếp theo bạn ăn đường, insulin không thể ép thêm đường vào các tế bào nữa, thế nên đường sẽ tràn vào máu. Đường di chuyển trong máu của bạn dưới dạng glucose. Quá nhiều

glucose trong máu, còn được gọi là tình trạng đường huyết cao, là một dấu hiệu chính của tiểu đường type 2.

Khi đó, insulin dường như không thực hiện công việc thường ngày của nó là chuyển đường vào tế bào. Khi đó chúng ta nói rằng cơ thể đã trở nên kháng insulin nhưng thực sự insulin không có lỗi. Vấn đề chính là các tế bào đang chứa đầy glucose. Đường huyết cao chỉ là một phần của hậu quả. Không chỉ đường huyết cao, trong tất cả các tế bào cũng có quá nhiều đường. Tiểu đường type 2 chỉ đơn giản là hiện tượng đầy tràn xảy ra khi có quá nhiều glucose trên *toàn bộ cơ thể*.

Để phản ứng lại tình trạng có quá nhiều glucose trong máu, cơ thể tiết ra nhiều insulin hơn để vượt qua sự đề kháng này. Điều này khiến ngày càng nhiều glucose bị ép vào các tế bào đã đầy tràn để giữ đường huyết ở mức bình thường. Nó có hiệu quả nhưng chỉ mang lại hiệu ứng tạm thời, bởi vấn đề thừa đường không được giải quyết; phần đường thừa từ máu được di chuyển tới các tế bào, khiến tình trạng kháng insulin trở nên trầm trọng hơn. Tới một lúc nào đó, ngay cả khi có nhiều insulin hơn, cơ thể cũng không thể ép thêm glucose vào các tế bào nữa.

Hãy nghĩ về việc xếp quần áo vào va li. Ban đầu, thật dễ dàng để nhét quần áo vào một chiếc va li rỗng. Tuy nhiên, khi va li đầy, việc nhét nốt hai chiếc áo phông cuối cùng trở nên khó khăn. Đó là lúc bạn không thể đóng va li lại. Bạn có thể nói rằng chỗ hành lý đã kháng lại quần áo. Điều này giống với hiện tượng đầy tràn ở các tế bào của chúng ta.

Khi chiếc va li đó đầy, bạn có thể chỉ cần dùng nhiều lực hơn để tống mấy chiếc áo phông cuối cùng vào đó. Giải pháp này chỉ tạm thời có hiệu quả bởi vì bạn đã không giải quyết được vấn đề cơ bản là chiếc va li đã quá đầy. Khi bạn nhét thêm áo vào trong va li, vấn đề – hãy tạm gọi nó là chứng đề kháng hành lý – chỉ thêm trầm trọng. Giải pháp tối ưu hơn là loại bỏ bớt quần áo trong va li.

Chuyện gì xảy ra trong cơ thể nếu chúng ta không loại bỏ phần glucose thừa? Đầu tiên, cơ thể sẽ liên tục sản sinh thêm insulin để tìm cách đẩy glucose vào các tế bào. Tuy nhiên, điều này chỉ khiến sự kháng insulin trở nên mạnh hơn, rồi sau đó vấn đề trở thành một vòng luẩn quẩn. Khi mức insulin không thể bắt kịp sự đề kháng, mức đường huyết sẽ tăng vọt. Đó là lúc bác sĩ sẽ chẩn đoán bạn mắc tiểu đường type 2.

Bác sĩ có thể kê đơn tiêm insulin hay một loại metformin để hạ đường huyết nhưng *những loại thuốc này không loại bỏ lượng glucose dư thừa khỏi cơ thể.* Thay vào đó, chúng chỉ tiếp tục tách glucose ra khỏi máu rồi nhét chúng trở lại cơ thể. Sau đó nó được chuyển đến các cơ quan khác, chẳng hạn như thận, các dây thần kinh, mắt và tim, nơi mà cuối cùng nó cũng có thể gây ra các vấn đề khác. Dĩ nhiên, vấn đề cơ bản vẫn không thay đổi.

Bạn có nhớ chiếc bát tràn đầy đường không? Nó vẫn vậy. Insulin chỉ chuyển glucose ra khỏi máu, nơi bạn có thể nhìn thấy, và vào cơ thể, nơi bạn không thể thấy. Tức là ở ngay lần tiếp theo nạp thức ăn, đường sẽ tràn vào máu một lần nữa và bạn tiêm insulin để tống nó vào cơ thể. Dù cho bạn coi nó là một chiếc va li đã quá chật hay một chiếc bát đầy tràn, nó vẫn cùng là một hiện tượng.

Bạn càng ép cơ thể nhận nhiều glucose thì cơ thể bạn lại càng cần nhiều insulin để vượt qua sự đề kháng với hormone này. Nhưng insulin chỉ làm tăng thêm sự đề kháng khi các tế bào ngày càng căng phồng. Lúc bạn vượt qua giới hạn sản sinh tự nhiên của cơ thể, các loại thuốc có thể thay bạn làm điều đó. Ban đầu, bạn chỉ

cần một viên thuốc, nhưng sau đó sẽ là hai rồi đến ba viên – liều lượng cứ thế tăng dần. Vấn đề chính là: nếu bạn uống ngày càng nhiều thuốc để giữ nguyên mức đường huyết, bệnh tiểu đường của bạn sẽ trầm trọng hơn.

Phương pháp điều trị tiểu đường thông thường: Điều gì khiến vấn đề trở nên tồi tệ hơn

MỨC ĐƯỜNG HUYẾT được cải thiện với insulin nhưng bệnh tiểu đường lại tồi tệ hơn. Các loại thuốc chỉ "giấu" glucose trong máu bằng cách nhét chúng vào các tế bào vốn đã chật ních. Tình trạng tiểu đường *có vẻ* tốt hơn nhưng thực ra lại trở nên nguy hiểm hơn.

Các bác sĩ có thể tự chúc mừng bản thân với ảo tưởng rằng mình đã hoàn thành tốt công việc, dù cho tình trạng của bệnh nhân nặng hơn. Không hề có loại thuốc nào phòng ngừa những cơn đau tim, suy tim sung huyết, đột quỵ, suy thận, cụt chi và mù lòa xảy ra khi bệnh tiểu đường trở nên trầm trọng hơn. Các bác sĩ sẽ nói rằng: "Ồ, đây là một chứng bệnh mạn tính có khuynh hướng nặng dần mà."

Hãy xét đến một trường hợp tương tự. Giấu rác dưới gầm giường thay vì vứt chúng đi sẽ cho phép bạn giả vờ rằng ngôi nhà của mình sạch sẽ. Khi không còn chỗ dưới gầm giường, bạn có thể vứt rác vào trong tủ quần áo. Thực ra, bạn có thể giấu nó ở bất cứ đâu bạn không thể thấy, trong tầng hầm, trên gác xép hay thậm chí là trong phòng tắm. Nhưng nếu bạn cứ tiếp tục làm vậy, cuối cùng chúng sẽ bắt đầu bốc mùi thối rữa thực sự kinh khủng. Thay vì giấu giếm, *bạn cần phải vứt chúng đi.*

Nếu giải pháp cho chiếc va li chật cứng và ngôi nhà chật cứng của bạn đã rõ ràng thì giải pháp cho việc có quá nhiều glucose, nguyên nhân dẫn đến sản sinh insulin quá mức, đáng lẽ cũng phải rõ ràng như vậy: *Loại bỏ chúng!* Nhưng phương pháp điều trị thông thường cho tiểu đường type 2 lại tuân theo logic sai lầm là giấu glucose thay vì loại bỏ chúng. Nếu con người hiểu rằng việc có quá nhiều glucose trong máu là độc hại thì tại sao lại không hiểu được việc có quá nhiều glucose trong cơ thể cũng là độc hại?

SỰ THẬT: TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2 TÁC ĐỘNG ĐẾN MỌI CƠ QUAN TRONG CƠ THỂ

CHUYỆN GÌ XẢY RA khi cơ thể tích tụ glucose thừa trong 10 hay 20 năm? Mọi tế bào trong cơ thể bắt đầu mục rữa và đây chính là lý do tại sao tiểu đường type 2, không như các bệnh khác, tác động

đến mọi cơ quan trong cơ thể. Đôi mắt của bạn mục rữa, dẫn đến mù lòa. Thận mục rữa khiến bạn cần chạy thận. Tương tự như trái tim mục rữa đi kèm với đau tim và suy tim, hay não mục rữa đi cùng bệnh Alzheimer vậy. Nó không tha cho bất cứ bộ phận cơ thể nào.

Các loại thuốc thông thường không ngăn được quá trình suy thoái nội tạng bởi vì chúng không giúp đào thải lượng đường độc hại. Có không dưới bảy nghiên cứu đa quốc gia, đa trung tâm, đối chứng ngẫu nhiên bằng giả dược đã chứng minh rằng các loại thuốc hạ đường huyết thông thường không làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim, nguyên nhân tử vong hàng đầu của bệnh nhân tiểu đường. Chúng ta đã cho rằng các loại thuốc hạ đường huyết này khiến con người khỏe lên nhưng đó chỉ là một sự dối trá. Sự thật duy nhất đã bị bỏ qua: *bạn không thể dùng thuốc để chữa một căn bệnh liên quan đến dinh dưỡng.*

SỰ THẬT: TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2 CÓ THỂ ĐẢO NGƯỢC VÀ PHÒNG NGỪA MÀ KHÔNG CẦN THUỐC

KHI CHÚNG TA hiểu được rằng tiểu đường type 2 chỉ là tình trạng trong cơ thể có quá nhiều đường, giải pháp trở nên rõ ràng hơn bao giờ hết. Hãy loại bỏ đường. Đừng giấu nó đi. Thật sự chỉ có hai cách để làm được điều này.

1. Ăn ít đường.

2. Đốt hết lượng đường còn sót lại.

Chỉ vậy thôi. Đó là tất cả những gì chúng ta cần làm. Điều tuyệt nhất trong chuyện này là gì? Toàn bộ việc này đều tự nhiên và hoàn toàn miễn phí. Không cần thuốc. Không phẫu thuật. Không chi phí.

Bước 1: Ăn ít đường

BƯỚC ĐẦU TIÊN là loại bỏ toàn bộ đường và carbohydrate tinh chế trong chế độ ăn của bạn. Đường thêm vào không có giá trị dinh dưỡng và bạn có thể an toàn từ chối hấp thụ thứ này. Carbohydrate phức, bản chất chỉ là các chuỗi đường dài, và carbohydrate tinh chế kỹ càng, chẳng hạn như bột mì, đều mau chóng được tiêu hóa thành glucose. Giải pháp tối ưu là giới hạn hay loại trừ bánh mì và mì Ý được làm từ bột mì trắng, cũng như gạo trắng và khoai tây.

Bạn nên duy trì lượng chất đạm nạp vào ở mức điều độ chứ không

nên quá cao. Đạm trong thực phẩm, chẳng hạn như thịt, được phân giải thành axit amin khi được tiêu hóa. Một lượng vừa đủ là cần thiết để có sức khỏe tốt nhưng axit amin dư thừa không thể được tích trữ trong cơ thể, vậy nên gan sẽ chuyển hóa chúng thành glucose. Do đó, việc ăn quá nhiều đạm sẽ bổ sung đường cho cơ thể. Vì vậy, bạn nên hạn chế các nguồn đạm cô đặc được tinh chế kỹ càng như đồ uống protein, thanh protein và bột protein.

Thế còn chất béo thì sao? Chất béo tự nhiên, chẳng hạn như trong quả bơ, các loại hạt và dầu ôliu – các thành phần chủ đạo của chế độ ăn Địa Trung Hải – có ảnh hưởng rất nhỏ lên đường huyết hay insulin huyết và được biết đến là có tác động tốt lên sức khỏe đối với bệnh tim lẫn tiểu đường. Trứng và bơ cũng là những nguồn chất béo tự nhiên tuyệt vời. Cholesterol có trong các loại thực phẩm trên đã được chứng minh là không gây hại cho cơ thể người. Việc ăn chất béo tự nhiên không gây ra tiểu đường type 2 hay bệnh tim. Trên thực tế, nó còn có lợi khi giúp bạn cảm thấy no mà không phải bổ sung đường cho cơ thể.

Để giảm lượng đường nạp vào cơ thể, hãy chỉ lựa chọn thực phẩm nguyên dạng, tự nhiên, chưa chế biến. Hãy tuân theo một chế độ ăn ít carbohydrate tinh chế, có lượng đạm vừa phải và giàu chất béo tự nhiên.

Bước 2: Đốt hết lượng đường còn sót lại

TẬP THỂ DỤC – cả thể lực cũng như thể dục nhịp điệu – có thể mang lại lợi ích cho tình trạng tiểu đường type 2, nhưng tác động của nó trong việc đảo ngược căn bệnh không mạnh bằng việc can thiệp vào chế độ ăn. Nhịn ăn là phương pháp đơn giản và chắn chắn nhất để bắt cơ thể bạn đốt đường.

Nhịn ăn chỉ đơn thuần là mặt đối lập của việc ăn: nếu bạn đang không ăn gì thì tức là bạn đang nhịn ăn. Khi bạn ăn, cơ thể của bạn tích trữ năng lượng thực phẩm; khi bạn nhịn ăn, cơ thể của bạn đốt năng lượng thực phẩm. Glucose là nguồn năng lượng thực phẩm dễ tiếp cận nhất. Do đó, nếu kéo dài thời gian nhịn ăn, bạn có thể đốt hết lượng đường đang được tích trữ.

Mặc dù điều này nghe có vẻ nghiêm trọng nhưng việc nhịn ăn thực ra là liệu pháp ăn uống lâu đời nhất từng được biết đến và được thực hành trong suốt lịch sử nhân loại mà không gặp vấn đề gì. Nếu đang uống thuốc theo đơn, bạn nên nghe theo lời khuyên của bác sĩ. Nhưng điểm mấu chốt là đây:

Nếu bạn không ăn, liệu đường huyết có giảm không? Dĩ nhiên là có.

Nếu bạn không ăn, liệu bạn có giảm cân không? Dĩ nhiên là có.

Vậy thì vấn đề là gì? Tôi không thấy vấn đề nào cả.

Để đốt hết đường, phương pháp phổ biến là nhịn ăn trong 24 tiếng, từ hai đến ba lần mỗi tuần. Một phương pháp phổ biến khác là nhịn ăn trong 16 tiếng, từ năm đến sáu lần mỗi tuần.

Bí mật của việc đẩy lùi tiểu đường type 2 giờ đây nằm trong tầm tay của chúng ta. Tất cả những gì bạn cần là một tâm trí cởi mở để chấp nhận một phương thức mới, cũng như lòng dũng cảm để thách thức kiến thức thông thường. Bạn đã nắm được những điều cơ bản và sẵn sàng để bắt đầu. Nhưng để thực sự hiểu tại sao tiểu đường type 2 là một đại dịch và những gì bạn có thể làm để kiểm soát sức khỏe của mình hiệu quả, hãy tiếp tục đọc. Chúc may mắn.

PHẦN MỘT
CƠN ĐẠI DỊCH

1
Tiểu Đường Type 2 trở thành đại dịch như thế nào

TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI công bố bản báo cáo toàn cầu đầu tiên về tiểu đường vào năm 2016 và đó không phải là một tin vui đối với chúng ta. Tiểu đường là một thảm họa không ngừng gia tăng. Kể từ năm 1980 – chỉ trong một thế hệ duy nhất – số người bị mắc tiểu đường trên toàn thế giới đã tăng gấp bốn lần. Bằng cách nào căn bệnh cổ xưa này lại trở thành đại dịch của thế kỷ 21?

LƯỢC SỬ BỆNH TIỂU ĐƯỜNG

TIỂU ĐƯỜNG đã được ghi nhận từ cách đây hàng nghìn năm. Cuốn sách giáo khoa y học Ai Cập cổ đại *Ebers Papyrus*, được viết vào năm 1550 trước Công nguyên, đã lần đầu tiên mô tả về chứng bệnh này với đặc điểm "đi tiểu quá nhiều".[1] Trong cùng khoảng thời gian đó, các ghi chép cổ đại của người Hindu đã nói về bệnh *madhumeha*, có nghĩa là "nước tiểu mật ong".[2] Các bệnh nhân, thường là trẻ em, bị sụt cân không ngừng một cách bí ẩn. Những nỗ lực ngăn chặn sự tàn phá của bệnh đã không thành công và mặc dù liên tục được cho ăn, hầu hết những ca mắc bệnh đều tử vong. Kỳ lạ thay, kiến bị thu hút bởi nước tiểu của bệnh nhân, thứ không hiểu sao lại có vị ngọt.

Trong thế kỷ thứ nhất sau Công nguyên, Aretaeus, y sĩ người Hy Lạp xứ Cappadocia, đã viết lời mô tả kinh điển về tiểu đường type 1: "sự tan chảy của da thịt và tứ chi vào trong nước tiểu". Lời mô tả đã nắm bắt được đặc tính cốt lõi của căn bệnh này khi chưa được điều trị: sản sinh nước tiểu quá mức kèm theo sự hủy hoại gần như hoàn toàn ở tất cả các mô. Bệnh nhân không thể tăng cân dù có ăn bất cứ thứ gì. Aretaeus nhận xét thêm, "cuộc đời (của các bệnh nhân tiểu đường) ngắn ngủi, kinh khủng và đau đớn" vì không có phương pháp điều trị nào có hiệu quả. Trở thành bệnh nhân đồng nghĩa với việc đi theo một lộ trình chết chóc được định sẵn.

Việc nếm nước tiểu của bệnh nhân để thử độ ngọt là phương pháp chẩn đoán tiểu đường kinh điển (mặc dù khá mất vệ sinh). Vào năm 1776, y sĩ người Anh, Matthew Dobson (1732-1784), đã xác định đường là chất gây ra vị ngọt đặc trưng này. Vị ngọt không chỉ có ở nước tiểu mà còn ở trong máu. Dần dần, vốn hiểu biết về tiểu đường được mở ra nhưng vẫn chưa có giải pháp nào cho căn bệnh này.

Vào năm 1797, bác sĩ quân y người Scotland, John Rollo, đã trở thành y sĩ đầu tiên đặt ra một phương thức điều trị với hy vọng thành công đáng kể. Ông đã quan sát được sự cải thiện đáng kể ở một bệnh nhân tiểu đường áp dụng chế độ ăn toàn thịt. Với tiên lượng xấu nói chung của tiểu đường, phương pháp này là một sự đột phá. Chế độ ăn với lượng carbohydrate cực thấp là phương pháp điều trị tiểu đường đầu tiên được biết đến.

Trái lại, y sĩ người Pháp có tên Piere Piorry (1794-1879) đã khuyên các bệnh nhân tiểu đường nên ăn một lượng lớn đường để bổ sung cho phần họ bị thất thoát vào nước tiểu. Mặc dù lý lẽ này nghe có vẻ đúng vào thời điểm đó, nó không phải là một phương pháp thành công. Một đồng nghiệp mắc tiểu đường đã không may mắn khi nghe theo lời khuyên này và sau đó tử vong, để rồi giờ đây bác sĩ Piorry tốt bụng chỉ còn được lịch sử nhắc đến với sự chế nhạo.[3] Tuy nhiên, kết quả này dự báo trước tương lai u ám về lời khuyên vô ích rằng nên tuân thủ một chế độ ăn giàu carbohydrate để điều trị tiểu đường type 2.

Apollinaire Bouchardat (1806-1886), người đôi lúc còn được gọi là nhà sáng lập của ngành nghiên cứu tiểu đường hiện đại, đã lập ra chế độ ăn trị liệu của riêng ông dựa trên quan sát rằng nạn đói định kỳ trong chiến tranh Pháp-Phổ vào năm 1870 đã làm giảm tình trạng xuất hiện đường trong nước tiểu. Cuốn sách *De la Glycosurie ou diabète sucré* (Glucose niệu cao hay tiểu đường) của

ông đã đặt ra chiến lược ăn kiêng toàn diện, trong đó cấm tất cả các loại thực phẩm chứa nhiều đường và tinh bột.

Năm 1889, hai bác sĩ Josef von Mering và Oskar Minkowski ở Đại học Strasbourg đã thử loại bỏ tuyến tụy, cơ quan có hình dấu phẩy nằm giữa bụng và ruột, trên một chú chó. Chú chó bắt đầu đi tiểu thường xuyên và bác sĩ von Mering đã thể hiện sự sắc bén khi nhận ra rằng đó là dấu hiệu của bệnh tiểu đường tiềm ẩn. Xét nghiệm đã cho thấy nồng độ đường cao trong nước tiểu của chú chó.

Vào năm 1910, Ngài Edward Sharpey-Schafer, đôi lúc được coi là người sáng lập ngành nội tiết học, đã đề xuất rằng sự suy giảm hormone insulin đã gây ra tiểu đường. Từ "insulin" bắt nguồn từ *insula* trong tiếng Latin, có nghĩa là "hòn đảo", bởi hormone này được sản sinh ở các tế bào tiểu đảo Langerhans trong tuyến tụy.

Tới cuối thế kỷ 20, các y sĩ lỗi lạc người Mỹ là Frederick Madison Allen (1879-1964) và Elliott Joslin (1869-1962) đã trở thành những người ủng hộ nhiệt tình cho việc kiểm soát tích cực chế độ ăn nhằm điều trị tiểu đường, do không có phương pháp điều trị hiệu quả nào khác.

Bác sĩ Allen đã hình dung tiểu đường là một căn bệnh trong đó tuyến tụy đã quá tải không thể theo kịp những nhu cầu của một chế độ ăn quá mức cần thiết.[4] Để giúp tuyến tụy nghỉ ngơi, ông đã cho ra đời "phương pháp điều trị nhịn đói kiểu Allen" với lượng ca-lo rất thấp (1.000 ca-lo mỗi ngày) và lượng carbohydrate vô cùng hạn chế (dưới 10 g mỗi ngày). Các bệnh nhân được nhập viện và chỉ được uống whiskey với cà phê đen cứ mỗi hai tiếng từ 7 giờ sáng đến 7 giờ tối. Phác đồ này được duy trì hằng ngày cho tới khi đường biến mất khỏi nước tiểu. Tại sao lại có whiskey? Loại rượu này vốn không cần thiết nhưng nó "giúp bệnh nhân cảm thấy dễ chịu hơn khi bị đói".[5]

Phản ứng ở một số bệnh nhân là chưa từng thấy. Tình trạng của họ được cải thiện ngay lập tức và gần như một phép màu. Tuy nhiên, những người khác lại bị đói đến chết.

Sự thiếu hiểu biết về khác biệt giữa tiểu đường type 1 và type 2 đã cản trở nghiêm trọng tính hữu dụng trong phương pháp điều trị của Allen. Bệnh nhân tiểu đường type 1 thường là những đứa trẻ thiếu cân trầm trọng, còn bệnh nhân tiểu đường type 2 chủ yếu là người lớn thừa cân. Chế độ ăn vô cùng ít ca-lo này có thể gây tử vong ở bệnh nhân tiểu đường type 1 thiếu dinh dưỡng (chúng ta

sẽ nói thêm về sự khác biệt giữa hai loại tiểu đường ở bên dưới và trong chương 2). Tiểu đường type 1 nếu không được điều trị cũng sẽ được tiên lượng là gây tử vong, tuy nhiên kết quả này không phải là một bi kịch như người ta nghĩ. Những kẻ gièm pha Allen đã gọi phương pháp điều trị của ông là chế độ ăn chết đói, nhưng nó đã được công nhận là liệu pháp tốt nhất cho tới khi insulin được khám phá ra vào năm 1921.

Bác sĩ Elliott P. Joslin đã hành nghề vào năm 1898 ở Boston sau khi nhận bằng y từ Đại học Y khoa Harvard, trở thành bác sĩ người Mỹ đầu tiên có chuyên môn về tiểu đường. Trung tâm tiểu đường được đặt theo tên Joslin của Đại học Harvard vẫn được coi là một trong những viện tiểu đường hàng đầu trên thế giới và cuốn sách giáo khoa mà Joslin viết có tên *Điều trị đái tháo đường* được coi là cuốn kinh thánh cho việc chăm sóc căn bệnh này. Joslin có thể được coi là chuyên gia về tiểu đường nổi tiếng nhất trong lịch sử.

Mặc dù nhiều bệnh nhân của bác sĩ Joslin đã tử vong vì tiểu đường, ông cũng đã cứu sống nhiều người nhờ việc áp dụng phương pháp điều trị của bác sĩ Allen. Vào năm 1916, ông viết rằng: "Những giai đoạn thiếu dinh dưỡng tạm thời được cho là hữu ích trong việc điều trị tiểu đường có thể sẽ được thừa nhận bởi tất cả mọi người đã từng trải nghiệm nhịn ăn."[6] Ông cảm thấy sự cải thiện là quá rõ ràng với những người tham gia, do đó các nghiên cứu nhằm chứng minh luận điểm này là không cần thiết.

KHÁM PHÁ CỦA THẾ KỶ

FREDERICK BANTING, CHARLES BEST và John Macleod đã có một phát hiện mang tính đột phá về insulin ở Đại học Toronto vào năm 1921. Họ đã cô lập insulin từ tuyến tụy của bò, và cùng với James Collip tìm ra cách để tinh chế nó tới mức đủ để sử dụng trên bệnh nhân đầu tiên vào năm 1922.[7] Leonard Thompson, một cậu bé 14 tuổi bị mắc tiểu đường type 1, có cân nặng chỉ khoảng 29 kg trước khi được tiêm insulin. Các triệu chứng và dấu hiệu của cậu mau chóng biến mất và cậu lập tức lấy lại cân nặng bình thường. Họ nhanh chóng điều trị cho sáu bệnh nhân nữa với kết quả thành công đáng kinh ngạc không kém. Tuổi thọ trung bình của một bệnh nhân 10 tuổi từ thời điểm chẩn đoán đã tăng từ khoảng 16 tháng[8] lên 35 năm.

Công ty *Eli Lilly and Company* đã hợp tác với Đại học Toronto để phát triển loại thuốc insulin đột phá này theo hướng thương mại. Bản quyền được miễn phí để toàn thế giới có thể hưởng lợi từ khám phá y học của thế kỷ này. Tới năm 1923, 25.000 bệnh nhân

đã được điều trị với insulin dạng tiêm và Banting cùng với Macleod đã nhận được giải Nobel Y sinh.

Tất cả bắt đầu phấn chấn. Với khám phá quan trọng về insulin, nhiều người đã tin rằng bệnh tiểu đường cuối cùng đã được chữa khỏi. Nhà hóa sinh học người Anh Frederick Sanger đã xác định được cấu trúc phân tử của insulin ở người, giúp ông đoạt giải Nobel Hóa học năm 1958, mở đường cho việc tổng hợp và sản xuất thương mại loại hormone này. Khám phá ra insulin đã làm lu mờ các phương pháp điều trị liên quan đến chế độ ăn của thế kỷ trước, khiến chúng bị mất uy tín. Thật đáng tiếc, câu chuyện về tiểu đường không kết thúc ở đó.

Người ta sớm nhận ra rằng các dạng tiểu đường khác có tồn tại. Vào năm 1936, Ngài Harold Percival Himsworth (1905-1993) đã phân loại tiểu đường dựa trên độ nhạy insulin của họ.[9] Ông nhận thấy rằng một vài bệnh nhân đặc biệt nhạy cảm với tác động của insulin nhưng những người khác thì không. Việc cấp insulin cho nhóm không nhạy cảm đã không mang lại hiệu quả như mong muốn: thay vì hạ đường huyết một cách hiệu quả, insulin dường như không có tác dụng gì. Tới năm 1948, Joslin suy đoán rằng nhiều người mắc tiểu đường chưa được chẩn đoán do kháng insulin.[10]

Tới năm 1959, người ta đã chính thức công nhận hai loại tiểu đường khác nhau: type 1, hay còn gọi là tiểu đường phụ thuộc insulin, và type 2, hay còn gọi là tiểu đường không phụ thuộc insulin. Các thuật ngữ này không hoàn toàn chính xác, bởi nhiều bệnh nhân type 2 cũng được kê insulin. Tới năm 2003, các thuật ngữ "phụ thuộc insulin" và "không phụ thuộc insulin" đã bị loại bỏ và tên căn bệnh chỉ còn là "tiểu đường type 1" và "tiểu đường type 2".

Những cái tên như "tiểu đường vị thành niên" và "tiểu đường khởi phát ở người lớn" cũng được áp dụng, để nhấn mạnh sự khác biệt trong độ tuổi của các bệnh nhân khi mỗi loại tiểu đường khởi phát. Tuy nhiên, do ngày càng có nhiều người lớn bị tiểu đường type 1 và ngày càng có nhiều trẻ em bị tiểu đường type 2, hai cái tên này cũng không còn được sử dụng.

NGUỒN GỐC CỦA ĐẠI DỊCH

VÀO NHỮNG NĂM 1950, liên tục có nhiều người Mỹ có vẻ mạnh khỏe gặp phải những cơn đau tim. Mọi câu chuyện vĩ đại đều cần một kẻ phản diện và chất béo đã sớm được mặc định giữ vai đó.

Từng có một quan niệm sai lầm rằng chất béo làm tăng mức cholesterol trong máu, dẫn đến bệnh tim. Các bác sĩ chuyên khoa đã ủng hộ những chế độ ăn giảm chất béo và sự sụp đổ hình tượng của chất dinh dưỡng này thực sự bắt đầu. Vấn đề chúng ta không nhìn ra khi đó là giảm thiểu chất béo đồng nghĩa với việc tăng cường carbohydrate, vì cả hai đều tạo cảm giác no bụng. Ở những nước phát triển, carbohydrate thường ở dạng tinh chế.

Tới năm 1968, chính phủ Mỹ đã lập ra một ủy ban để nghiên cứu vấn nạn thiếu ăn và suy dinh dưỡng trên toàn quốc, đồng thời khuyến cáo các giải pháp cho các vấn đề này. Một báo cáo được công bố vào năm 1977, với tiêu đề *Mục tiêu chế độ ăn cho Hoa Kỳ*, đã trở thành tiền đề cho cuốn *Hướng dẫn chế độ ăn cho người Mỹ* vào năm 1980. Trong đó bao gồm một số mục tiêu ăn kiêng cụ thể, chẳng hạn như tăng mức hấp thụ carbohydrate lên 55-60% trong chế độ ăn và giảm chất béo từ khoảng 40% lượng ca-lo xuống còn 30%.

Mặc dù chế độ ăn ít chất béo vốn được đề xuất nhằm giảm nguy cơ mắc bệnh tim và đột quỵ, các chứng cứ gần đây đã bác bỏ mối liên quan giữa bệnh tim mạch và tổng lượng chất béo trong chế độ ăn. Nhiều loại thực phẩm giàu chất béo, chẳng hạn như quả bơ, các loại hạt và dầu ôliu, có chứa những loại chất béo không bão hòa đơn và đa, thành phần giờ đây được coi là có lợi đối với sức khỏe tim mạch. (Phiên bản *Hướng dẫn chế độ ăn cho người Mỹ* mới nhất được phát hành năm 2016 đã loại bỏ giới hạn tổng lượng chất béo trong một chế độ ăn lành mạnh.[11])

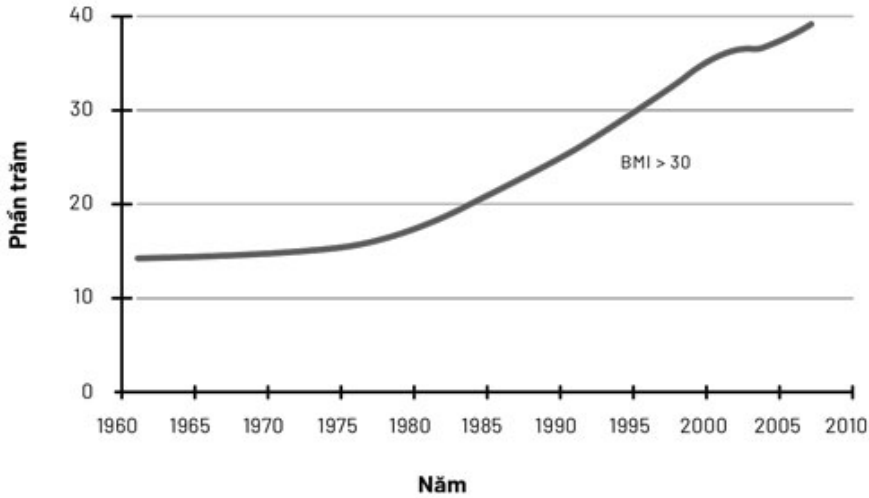
Tương tự, mối liên kết giữa chất béo tự nhiên, bão hòa và bệnh tim đã được chứng minh là không tồn tại.[12] Trong khi các chất béo bão hòa nhân tạo, chẳng hạn như chất béo dạng trans, được mọi người công nhận là độc hại thì các chất béo tự nhiên trong thịt và các chế phẩm từ sữa, chẳng hạn như bơ, kem và phô mai, lại không như vậy. Chúng đã là một phần trong chế độ ăn của con người kể từ thời xa xưa.

Hóa ra, hậu quả của chế độ ăn mới lạ, chưa được kiểm chứng bao gồm ít chất béo, giàu carbohydrate là ngoài ý muốn: tỷ lệ béo phì nhanh chóng tăng lên và chưa từng giảm.

Bản *Hướng dẫn chế độ ăn* năm 1980 đã tạo ra tháp thực phẩm vốn khét tiếng là sai sự thật. Mặc dù không có bằng chứng khoa học nào nhưng carbohydrate trước đây từng "gây béo" đã được tái sinh thành ngũ cốc nguyên cám lành mạnh. Các loại thực phẩm hình thành nên phần đáy tháp – *những thứ mà chúng ta được bảo rằng*

nên ăn hằng ngày – bao gồm bánh mì, mì Ý và khoai tây. Chúng từng bị con người hạn chế để duy trì thể trạng gầy, cũng chính là các loại thực phẩm khiến đường huyết và insulin tăng nhiều nhất.

Biểu đồ 1.1. Xu hướng béo phì ở Mỹ sau khi "tháp thực phẩm" được công bố[13]



Biểu đồ 1.1 cho thấy tỷ lệ béo phì lập tức gia tăng. Mười năm sau, như được thể hiện trong biểu đồ 1.2, sự gia tăng không thể tránh khỏi của tiểu đường cũng bắt đầu. Tỷ lệ mắc bệnh đã điều chỉnh theo lứa tuổi vẫn tăng chóng mặt. Vào năm 1980, khoảng 108 triệu người trên toàn cầu bị mắc tiểu đường. Tới năm 2014, con số đó đã tăng lên đến 422 triệu.[14] Đáng lo hơn cả là dường như nó không có dấu hiệu kết thúc trong tương lai gần.

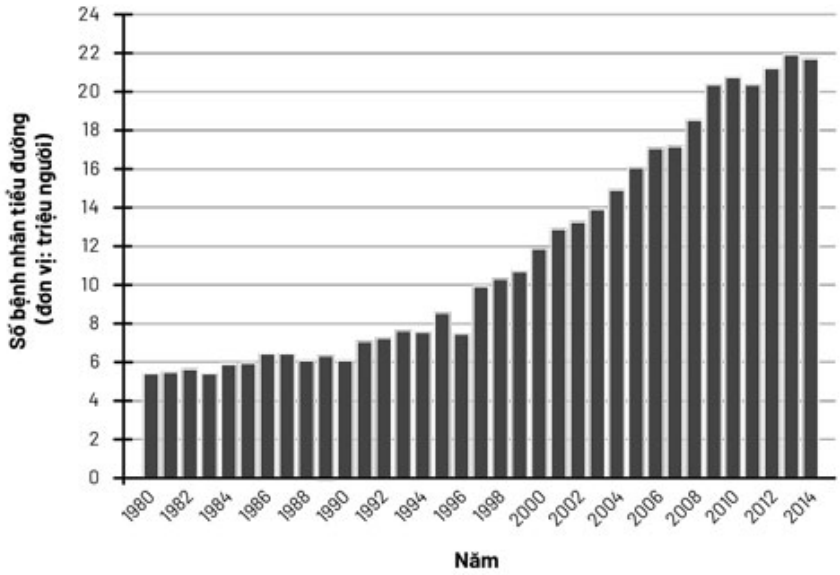
BỆNH DỊCH CỦA THẾ KỶ 21

TIỂU ĐƯỜNG đã gia tăng đáng kể ở cả hai giới tính, mọi nhóm tuổi, chủng tộc, sắc tộc và trình độ giáo dục. Tiểu đường type 2 đang tấn công ngày càng nhiều người trẻ tuổi. Các phòng khám nhi khoa từng là nơi chỉ xuất hiện tiểu đường type 1 nhưng giờ đây lại tràn ngập những thanh thiếu niên béo phì mắc tiểu đường type 2.[15]

Đây không đơn thuần chỉ là đại dịch ở Bắc Mỹ mà còn là một hiện tượng toàn cầu, mặc dù có tới gần 80% bệnh nhân tiểu đường trên toàn cầu sống ở các quốc gia đang phát triển.[17] Tỷ lệ béo phì tăng nhanh nhất ở các nước có mức thu nhập thấp và trung bình trên thế giới. Ở Nhật Bản, 80% các ca mắc tiểu đường mới đều

thuộc type 2.

Biểu đồ 1.2. Làn sóng tiểu đường dâng trào ở Mỹ[16]



Đặc biệt, Trung Quốc là một thảm họa tiểu đường. Vào năm 2013, khoảng 11,6% người Trung Quốc trưởng thành mắc tiểu đường type 2, vượt qua mức 11,3% của nhà vô địch Mỹ trong suốt một thời gian dài.[18] Kể từ năm 2007, 22 triệu người Trung Quốc – gần bằng tổng dân số Úc – đã được chẩn đoán mới mắc tiểu đường. Con số này còn gây sốc hơn khi bạn biết rằng chỉ có 1% dân số Trung Quốc bị tiểu đường type 2 vào năm 1980. Chỉ trong một thế hệ duy nhất, tỷ lệ mắc tiểu đường đã tăng lên tới 1.160%. Hiệp hội Tiểu đường Quốc tế ước tính rằng tới năm 2040, trên toàn thế giới, cứ 10 người trưởng thành sẽ có một ca mắc tiểu đường.[19]

Vấn đề này không hề bình thường. Ở Mỹ, 14,3% người trưởng thành mắc tiểu đường type 2 và 38% dân số có dấu hiệu tiền tiểu đường, nâng tổng số lên 52,3%. Điều này có nghĩa là lần đầu tiên trong lịch sử, số người mắc bệnh vượt quá số người không mắc. Tiền tiểu đường và tiểu đường đã trở thành một tình trạng bình thường mới. Tệ hơn, số ca mắc tiểu đường type 2 chỉ gia tăng trong 40 năm qua, tức đây không phải là một bệnh di truyền hay một phần của quá trình lão hóa thông thường mà là một vấn đề về lối sống.

Vào năm 2012, người ta ước tính rằng tiểu đường gây tổn thất 245 tỷ đô la ở Mỹ do các chi phí sức khỏe và mất năng suất lao

động.[20] Chi phí y tế liên quan đến việc điều trị tiểu đường cùng các biến chứng cao hơn việc điều trị cho các bệnh nhân không mắc tiểu đường từ hai đến năm lần. Tổ chức Y tế Thế giới đã ước tính rằng 15% ngân sách y tế hằng năm trên toàn cầu được dành cho các căn bệnh liên quan đến tiểu đường. Những con số này có thể khiến nhiều quốc gia phá sản.

Sự kết hợp của chi phí kinh tế và xã hội đắt đỏ, sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh và tuổi khởi phát bệnh ngày càng trẻ khiến béo phì và tiểu đường type 2 là những đại dịch tiêu biểu của thế kỷ này. Trớ trêu thay, mặc cho sự bùng nổ của kiến thức y tế cùng sự phát triển của công nghệ, bệnh tiểu đường ngày nay còn gây ra một vấn đề lớn hơn so với năm 1816.[21]

Ở thập niên 1800, tiểu đường type 1 nổi trội hơn hẳn. Mặc dù căn bệnh này hầu như luôn gây tử vong nhưng nó khá hiếm gặp. Tua nhanh tới năm 2016, tiểu đường type 1 chỉ chiếm chưa tới 10% tổng các ca bệnh. Tiểu đường type 2 giờ đây vượt trội hơn hẳn và tỷ lệ mắc bệnh vẫn gia tăng, dù cho bản chất của nó đã là một bệnh lưu hành. Gần như tất cả các bệnh nhân tiểu đường type 2 đều thừa cân hoặc béo phì và sẽ gặp các biến chứng liên quan đến bệnh tiểu đường. Mặc dù insulin và nhiều loại thuốc hiện đại khác có thể điều trị đường huyết hiệu quả nhưng việc hạ đường huyết đơn thuần lại không có tác dụng phòng tránh các biến chứng của tiểu đường, bao gồm bệnh tim, đột quỵ và ung thư – những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu.

Việc một trong những căn bệnh cổ xưa nhất trên thế giới gây ra đại dịch toàn cầu thực sự là một tin chấn động. Trong khi các căn bệnh khác, từ đậu mùa cho tới cúm, lao và AIDS đều đã được kiểm soát qua thời gian, những căn bệnh liên quan đến tiểu đường lại gia tăng ở mức đáng báo động.

Nhưng câu hỏi vẫn là: *Tại sao?* Tại sao chúng ta lại bất lực trong việc ngăn chặn sự lan tràn của tiểu đường type 2 ở trẻ em, cũng như sự tàn phá của nó lên cơ thể con người? Hơn nữa, chúng ta còn bất lực trong việc ngăn chặn đau tim, đột quỵ, mù lòa, bệnh thận và cụt chi đi kèm với tiểu đường? Căn bệnh này đã được phát hiện ra từ cách đây hơn 3.000 năm, tại sao nó lại không có thuốc chữa?

Câu trả lời là về cơ bản, chúng ta đã hiểu lầm căn bệnh được gọi là tiểu đường type 2. Để thiết kế nên phương pháp điều trị hợp lý có cơ hội thành công, chúng ta phải bắt đầu lại một lần nữa. Chúng ta phải hiểu được nguồn gốc gây bệnh, hay còn gọi là nguyên

nhân bệnh theo thuật ngữ y học. Nguyên nhân bệnh của tiểu đường type 2 là gì? Một khi hiểu được điều đó, chúng ta có thể bắt đầu.

2

Sự khác biệt giữa Tiểu Đường Type 1 và Type 2

TIỂU ĐƯỜNG bao gồm một nhóm các rối loạn trao đổi chất có đặc điểm là mức đường huyết tăng cao mạn tính, hay còn gọi là "hyperglycemia". Tiền tố *hyper* mang nghĩa "quá nhiều" còn hậu tố *emia* có nghĩa là "trong máu", vì vậy từ này tương đương với "có quá nhiều glucose trong máu".

Có thể chia tiểu đường ra thành bốn loại: type 1, type 2, tiểu đường thai kỳ (mức đường huyết cao liên quan đến việc mang thai) và các loại cụ thể khác.[1] Cho đến hiện tại, tiểu đường type 2 là phổ biến nhất, chiếm khoảng 90% số ca bệnh. Theo định nghĩa, tiểu đường thai kỳ không phải là một bệnh mạn tính, dù nó làm tăng nguy cơ mắc tiểu đường type 2 trong tương lai. Nếu tình trạng đường huyết cao vẫn tồn tại sau thai kỳ, nó cần được tái phân loại thành type 1, type 2 hay một loại cụ thể khác. Chúng được liệt kê trong Bảng 2.1 và thường hiếm gặp. Cuốn sách này sẽ không thảo luận thêm về tiểu đường thai kỳ và tiểu đường hiếm gặp.

Bảng 2.1. Phân loại tiểu đường

Type 1
Type 2
Thai kỳ
Các loại cụ thể khác: - Khuyết tật do di truyền; - Bệnh ở tuyến tụy; - Do thuốc hay hóa chất; - Nhiễm khuẩn; - Do nội tiết.

TRIỆU CHỨNG CỦA TIỂU ĐƯỜNG

ĐƯỜNG HUYẾT TĂNG CAO là đặc trưng của tất cả các dạng tiểu đường. Khi mức đường huyết tăng quá khả năng tái hấp thu của thận (ngưỡng glucose của thận), glucose tràn vào nước tiểu, gây tiểu tiện thường xuyên, quá mức và cơn khát nghiêm trọng. Mất glucose mạn tính có thể dẫn đến sụt cân nhanh chóng, đồng thời kích thích sự thèm ăn. Do đó, những triệu chứng điển hình nhất của bệnh tiểu đường bao gồm:

- khát nước nhiều;
- đi tiểu thường xuyên;

- sụt cân nhanh chóng, không rõ nguyên nhân;
- thường xuyên cảm thấy đói dù cân nặng giảm;
- mệt mỏi.

Các triệu chứng của đường huyết cao đều thường gặp ở mọi dạng tiểu đường nhưng chúng xảy ra thường xuyên hơn ở tiểu đường type 1 do sự khởi phát của tiểu đường type 2 thường diễn ra từ từ. Ngày nay, tiểu đường type 2 thường được chẩn đoán khi xét nghiệm máu định kỳ, trước khi bệnh nhân có các triệu chứng.

Ở những ca nghiêm trọng, các bệnh nhân – thường là người mắc tiểu đường type 1 – có thể bị nhiễm toan ceton do tiểu đường. Axit tích tụ trong máu đến mức gây nguy hiểm do thiếu insulin trầm trọng. Các triệu chứng bao gồm rối loạn ý thức, thở gấp, đau bụng, hơi thở có mùi trái cây và bất tỉnh. Đây thực sự là một hình huống khẩn cấp cần được điều trị ngay lập tức bằng insulin.

Các ca tiểu đường type 2 nghiêm trọng có thể đi kèm hội chứng tăng áp lực thẩm thấu máu không nhiễm ceton. Mức đường huyết cao kích thích tiểu tiện quá mức, dẫn đến mất nước nghiêm trọng, co giật, hôn mê và thậm chí là tử vong. Do insulin ở tiểu đường type 2 thường ở mức bình thường hoặc cao nên sự nhiễm toan ceton không được hình thành.

CHẨN ĐOÁN TIỂU ĐƯỜNG

TIỂU ĐƯỜNG có thể được chẩn đoán bởi một trong hai phương pháp xét nghiệm máu: xét nghiệm huyết sắc tố A1C (thường được viết tắt là A1C) hay xét nghiệm đường huyết. A1C đã được Hiệp hội Tiểu đường Hoa Kỳ công nhận là một tiêu chí chẩn đoán kể từ năm 2009 và nó là phương pháp tầm soát thuận tiện nhất cho bệnh tiểu đường bởi vì không hề yêu cầu nhịn ăn, do đó có thể được thực hiện vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày.

Huyết sắc tố A1C

HUYẾT SẮC TỐ là một dạng đạm được tìm thấy bên trong các tế bào hồng cầu, có nhiệm vụ vận chuyển ôxy đi khắp cơ thể. Trong quãng tuổi thọ trung bình ba tháng của một tế bào hồng cầu, các phân tử glucose gắn vào huyết sắc tố theo tỷ lệ ứng với mức đường huyết. Lượng glucose gắn vào huyết sắc tố có thể được đo bằng một phương pháp xét nghiệm máu đơn giản có tên là xét nghiệm huyết sắc tố A1C. A1C phản ánh mức đường huyết trung bình của cơ thể trong ba tháng.

Ở Bắc Mỹ, kết quả xét nghiệm A1C được đưa ra dưới dạng phần trăm, còn ở Anh quốc và Úc, đơn vị của nó là mmol/mol. Hiệp hội Tiểu đường Hoa Kỳ định nghĩa rằng A1C ở mức 5,7% hoặc nhỏ hơn là bình thường. Mức A1C trên 6,5% được xem là mắc tiểu đường (xem Bảng 2.2).

Bảng 2.2. Phân loại tiểu đường và tiền tiểu đường theo mức A1C đường huyết

A1C	Phân loại
< 5,7%	Bình thường
5,7-6,4%	Tiền tiểu đường
> 6,5%	Tiểu đường

Tiền tiểu đường là giai đoạn chuyển tiếp, trong đó mức đường huyết cao bất thường nhưng không đủ để được coi là bị tiểu đường. Nó có nguy cơ tiến triển hoàn toàn thành tiểu đường type 2 trong tương lai. Một bệnh nhân với mức A1C cơ sở nằm trong khoảng 6,0-6,5% (42-48 mmol/mol) có 25-50% nguy cơ mắc tiểu đường trong vòng 5 năm. Nguy cơ này cao hơn 20 lần so với một người có A1C ở mức 5,0% (31 mmol/mol).[2]

Đường huyết

PHƯƠNG PHÁP THỨ HAI để chẩn đoán tiểu đường là xét nghiệm đường huyết, còn được gọi là xét nghiệm glucose trong huyết tương, thực hiện khi đang nhịn ăn hoặc xét nghiệm mức dung nạp glucose qua đường miệng (OGTT).

Đối với xét nghiệm đường huyết khi đang nhịn ăn, bệnh nhân được yêu cầu không nạp ca-lo trong ít nhất tám tiếng. Sau đó, mẫu máu được lấy để làm xét nghiệm. Mức glucose trong máu trên 7,0 mmol/L (hay 126 mg/dL) sẽ được coi là mắc tiểu đường.

Đối với phương pháp OGTT, bệnh nhân được yêu cầu ăn một lượng glucose tiêu chuẩn cho xét nghiệm là 75 g. Mẫu máu được lấy sau đó hai tiếng. Mức glucose trong máu trên 11,1 mmol/L (hay 200 mg/dL) sẽ được coi là mắc tiểu đường.

Sử dụng A1C gần như đã thay thế việc xét nghiệm đường huyết khi nhịn ăn và OGTT trong chẩn đoán vì tính đơn giản cũng như

tiện lợi, nhưng tất cả những phương pháp này đều được coi là chuẩn xác và được chấp nhận. Đôi khi, tiểu đường được chẩn đoán bằng xét nghiệm đường huyết ngẫu nhiên. Mẫu máu được lấy vào một thời điểm ngẫu nhiên. Mức glucose trong máu trên 11,1 mmol/L (hay 200 mg/dL) được coi là mắc tiểu đường nếu nó đi kèm các triệu chứng khác.

Bảng 2.3. Các tiêu chuẩn chẩn đoán tiểu đường

Mức đường huyết khi nhịn ăn > 7,0 mmol/L (126 mg/dL)
Mức đường huyết sau 2 tiếng theo OGTT > 11,1 mmol/L (200 mg/dL)
A1C > 6,5% (48 mmol/mol)
Xuất hiện triệu chứng tăng đường huyết và đường huyết tại thời điểm ngẫu nhiên > 11,1 mmol/L (200 mg/dL)

Tổng lượng glucose tuần hoàn trong máu luôn luôn nhỏ tới mức đáng kinh ngạc, chỉ khoảng một thìa cà phê. Glucose không trôi nổi tự do trong máu. Thay vào đó, phần lớn glucose của cơ thể nằm trong các tế bào của chúng ta.

Các hormone kiểm soát chặt chẽ đường huyết của chúng ta để tránh tình trạng glucose trong máu quá thấp hay quá cao. Ngay cả khi chúng ta ăn một lượng đường lớn, mức đường huyết vẫn được duy trì trong một khoảng tương đối hẹp và được kiểm soát nhờ sự phối hợp của nhiều hormone khác nhau. Khi glucose được hấp thụ qua ruột vào máu, các tế bào tiểu đảo bên trong tuyến tụy tiết ra hormone insulin. Insulin cho phép glucose đi vào các tế bào để trở thành nhiên liệu sản sinh năng lượng. Cơ thể tích trữ glucose thừa ở gan để sử dụng sau, điều này giữ đường huyết không tăng quá mức bình thường.

MỘT VÀI THÔNG TIN VỀ TIỂU ĐƯỜNG TYPE 1

TIỂU ĐƯỜNG TYPE 1 đã từng được gọi là tiểu đường vị thành niên vì sự khởi phát thường xảy ra trong thời thơ ấu. Tuy nhiên, dù ba phần tư tổng số ca được chẩn đoán ở các bệnh nhân dưới 18 tuổi, căn bệnh này có thể hiện diện ở bất kỳ lứa tuổi nào. Tỷ lệ mắc tiểu đường type 1 trên toàn cầu đã tăng trong vài thập kỷ gần đây vì những lý do chưa được biết tới và nó có thể đã tăng tới 5,3% mỗi năm ở Mỹ.[3] Ở châu Âu, với tốc độ mắc bệnh hiện tại, số ca mắc tiểu đường type 1 mới sẽ tăng gấp đôi từ năm 2005 đến năm 2030.

Tiểu đường type 1 là một bệnh tự miễn, đồng nghĩa với việc hệ miễn dịch của chính cơ thể người bệnh gây tổn thương cho các tế bào tiết ra insulin. Máu của bệnh nhân chứa các kháng thể chống lại tế bào tiểu đảo bình thường ở người, đây là bằng chứng về sự tấn công của bệnh tự miễn. Qua thời gian, tổn thương tích lũy của các tế bào sản sinh insulin khiến tiểu đường type 1 tiến triển thành tình trạng thiếu insulin trầm trọng, từ đó dẫn đến các triệu chứng đặc trưng của bệnh.[4]

Tiểu đường type 1 có khuynh hướng di truyền mạnh mẽ nhưng nhân tố sau cùng kích hoạt sự hủy hoại của bệnh tự miễn là điều chúng ta không chắc chắn. Sự biến thiên theo mùa trong chẩn đoán có thể chỉ ra một nhân tố kích hoạt liên quan đến truyền nhiễm nhưng không thể xác định rõ. Các nhân tố khác liên quan đến môi trường có thể đóng vai trò nhất định, bao gồm độ nhạy với sữa bò, đạm lúa mì và thiếu vitamin D. Tiểu đường type 1 thường xảy ra đồng thời với các bệnh tự miễn khác, chẳng hạn như bệnh Graves (ảnh hưởng đến tuyến giáp) hay bệnh bạch biến (ảnh hưởng đến da).

Bệnh nhân tiểu đường type 1 bị thiếu insulin trầm trọng. Do đó, nền móng của phương pháp điều trị thành công là bổ sung đầy đủ insulin bị thiếu hụt. Việc khám phá ra insulin dạng tiêm đã cải thiện đáng kể tiên lượng của bệnh, khiến nhiều người có cảm giác rằng tiểu đường có thể được chữa khỏi. Tuy nhiên, câu chuyện này không dừng lại ở một kết thúc có hậu. Qua thời gian dài, các bệnh nhân tiểu đường type 1 có nguy cơ xảy ra biến chứng cao hơn nhiều so với các bệnh nhân không bị tiểu đường và nó ảnh hưởng đến hầu như toàn bộ các cơ quan trong cơ thể. Tiểu đường type 1 làm giảm 5-8 năm tuổi thọ và đi kèm rủi ro mắc bệnh tim cao gấp 10 lần so với các bệnh nhân khỏe mạnh.[5]

MỘT VÀI THÔNG TIN VỀ TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2

TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2 từng ảnh hưởng chủ yếu đến người cao tuổi hơn, nhưng tỷ lệ mắc bệnh này ở trẻ em trên toàn cầu đang gia tăng nhanh chóng,[6] phản ánh sự gia tăng của béo phì thời thơ ấu.[7] Một bệnh viện ở thành phố New York đã báo cáo về sự gia tăng gấp 10 lần của số ca mắc tiểu đường mới từ năm 1990 đến 2000 và một nửa trong số các ca mắc mới là type 2.[8] Vào năm 2001, chưa đầy 3% số ca tiểu đường mới được chẩn đoán ở thanh thiếu niên là type 2. Chỉ một thập kỷ sau đó, tới năm 2011, con số này đã tăng lên 45%.[9] Đây thực sự là một đại dịch gây sửng sốt. Chỉ trong một khoảng thời gian thậm chí còn chưa đủ để ủ chín phô mai, tiểu đường type 2 đã trỗi dậy như một cơn bão, để lại sự

tang tóc ở những nơi nó càn quét.

Nhìn chung, tiểu đường type 2 chiếm khoảng 90-95% số ca mắc tiểu đường trên toàn cầu. Căn bệnh thường phát triển từ từ qua nhiều năm, tiến triển theo trật tự từ tình trạng bình thường đến tiền tiểu đường rồi đến tiểu đường type 2 hoàn chỉnh. Nguy cơ mắc bệnh tăng theo độ tuổi và tình trạng béo phì.

Sự tăng đường huyết xảy ra do kháng insulin chứ không phải là thiếu insulin như ở tiểu đường type 1. Khi các nhà nghiên cứu lần đầu phát triển phương pháp xét nghiệm insulin, họ kỳ vọng rằng các bệnh nhân tiểu đường type 2 có mức insulin vô cùng thấp, nhưng họ bị ngạc nhiên khi insulin lại ở mức cao.

Việc insulin không còn khả năng hạ đường huyết được gọi là kháng insulin. Cơ thể vượt qua tình trạng này bằng cách tiết thêm insulin để duy trì đường huyết ở mức bình thường. Cái giá phải trả là mức insulin cao. Tuy nhiên, sự bù đắp này có một giới hạn. Khi lượng insulin tiết ra không còn theo kịp với sự kháng ngày càng gia tăng, đường huyết sẽ tăng lên, dẫn đến chẩn đoán tiểu đường type 2.

NGUYÊN NHÂN KHÁC NHAU CẦN CÓ CÁCH CHỮA TRỊ KHÁC NHAU

VỀ BẢN CHẤT, tiểu đường type 1 và type 2 đối lập hoàn toàn với nhau, một bệnh có đặc điểm là mức insulin vô cùng thấp và bệnh kia có mức insulin vô cùng cao. Mặc dù vậy, mô hình điều trị tiêu chuẩn bằng thuốc cho cả hai loại lại giống hệt nhau. Cả hai chủ yếu đều nhắm đến mức đường huyết, với mục tiêu hạ nó xuống bằng cách tăng cường insulin, cho dù mức đường huyết cao chỉ là triệu chứng bệnh chứ không phải bản chất bệnh. Insulin có ích với tiểu đường type 1 bởi vì vấn đề cốt lõi tiềm ẩn của bệnh là sự thiếu hụt insulin tự nhiên bên trong cơ thể. Tuy nhiên, vấn đề cốt lõi tiềm ẩn của tiểu đường type 2 là sự kháng insulin và bệnh vẫn chưa được điều trị do không có sự thống nhất rõ ràng về nguyên nhân gây bệnh. Nếu không hiểu được điều này, chúng ta sẽ không có hy vọng gì trong việc đẩy lùi nó. Đó là một thách thức, tuy có vẻ đáng sợ nhưng phần thưởng nó mang lại cũng không kém phần hấp dẫn: phương thức chữa khỏi bệnh tiểu đường type 2.

3

Tác động lên toàn bộ cơ thể

KHÔNG NHƯ hầu hết các căn bệnh chúng ta đã biết, tiểu đường có tiềm năng ác tính độc nhất trong việc tàn phá toàn bộ cơ thể con người. Trên thực tế, không có hệ cơ quan nào không bị ảnh hưởng bởi tiểu đường. Các biến chứng này thường được phân loại theo vi mạch và mạch máu lớn.

Một số cơ quan nhất định, chẳng hạn như mắt, thận và dây thần kinh, chủ yếu được cấp máu qua vi mạch. Tổn thương vi mạch gây ra các vấn đề về thị giác, bệnh thận mạn tính và tổn thương thần kinh, vốn thường gặp ở các bệnh nhân tiểu đường lâu năm.

Các cơ quan khác, chẳng hạn như tim, não bộ và chân, được cấp máu qua mạch máu lớn. Tổn thương mạch máu lớn gây ra hiện tượng co hẹp, gọi là mảng xơ vữa động mạch. Các mảng bám này vỡ ra sẽ gây viêm và làm xuất hiện cục máu đông, dẫn đến đau tim, đột quỵ và hoại tử ở chân.

Cách tiểu đường gây tổn thương các mạch máu sẽ được thảo luận trong cuốn sách này. Nhiều người coi đó chỉ là hậu quả của mức đường huyết cao nhưng chúng ta sẽ thấy rằng sự thật hoàn toàn khác. Có rất nhiều biến chứng khác ngoài bệnh về mạch máu, bao gồm bệnh về da, gan nhiễm mỡ, nhiễm trùng, hội chứng buồng trứng đa nang, Alzheimer và ung thư. Tuy nhiên, hãy bắt đầu với những vấn đề liên quan đến vi mạch.

CÁC BIẾN CHỨNG VỀ VI MẠCH

Bệnh võng mạc

TIỂU ĐƯỜNG là nguyên nhân gây mù lòa hàng đầu ở Mỹ.[1] Bệnh về mắt – đặc biệt là tổn thương võng mạc (bệnh võng mạc) – là một

trong những biến chứng thường gặp nhất của tiểu đường. Võng mạc là lớp thần kinh nhạy sáng nằm ở đằng sau mắt, có tác dụng truyền "hình ảnh" tới não bộ. Bệnh tiểu đường làm suy yếu các vi mạch nối với võng mạc, khiến máu và các chất dịch khác rò rỉ ra ngoài. Khi kiểm tra mắt định kỳ, điều này có thể được thấy rõ bằng kính soi đáy mắt tiêu chuẩn.

Để phản ứng lại tổn thương này, các mạch máu mới ở võng mạc được hình thành nhưng chúng rất mong manh dễ vỡ. Kết quả là bệnh nhân bị chảy máu nhiều hơn, cuối cùng hình thành mô sẹo. Trong trường hợp nghiêm trọng, mô sẹo này có thể đẩy võng mạc lên, kéo nó lệch khỏi vị trí bình thường, kết quả dẫn đến mù lòa. Phương pháp laser có thể phòng ngừa bệnh võng mạc bằng cách đóng hoặc phá hủy các mạch máu rò rỉ mới.

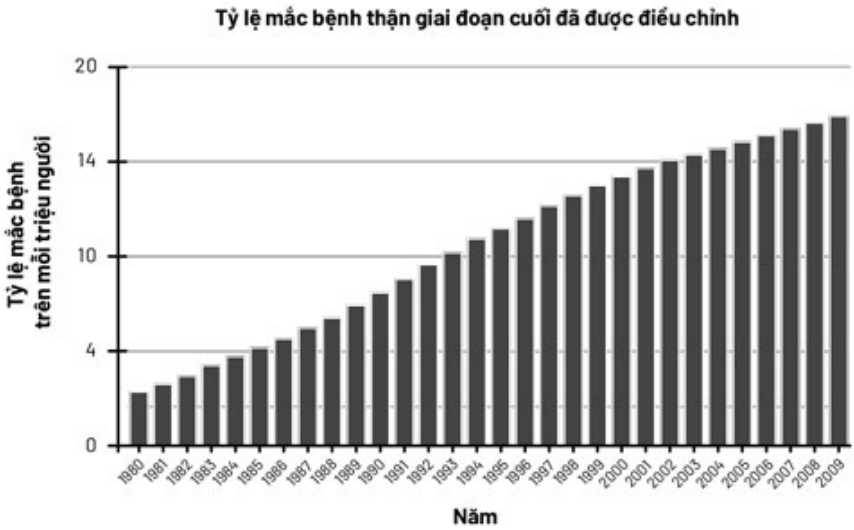
Khoảng 10.000 ca mù lòa mới mỗi năm ở Mỹ có nguyên nhân là bệnh võng mạc tiểu đường.[2] Bệnh nhân mắc bệnh võng mạc phụ thuộc vào việc họ đã mắc tiểu đường trong bao lâu cũng như việc tình trạng bệnh nghiêm trọng đến đâu.[3] Đối với tiểu đường type 1, bệnh nhân sẽ mắc bệnh võng mạc ở một mức độ nhất định trong vòng 20 năm. Đối với tiểu đường type 2, bệnh võng mạc có thể phát triển trong tối đa 7 năm *trước khi* tiểu đường được chẩn đoán.

Bệnh thận

CÔNG VIỆC CHÍNH của thận là làm sạch máu. Khi chúng suy yếu, độc tố sẽ tích tụ trong cơ thể, dẫn đến chán ăn, sụt cân cũng như thường xuyên có cảm giác buồn nôn và nôn mửa. Nếu bệnh không được điều trị, hậu quả cuối cùng sẽ là tình trạng hôn mê và tử vong. Ở Mỹ, có tới hơn 100.000 bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh thận mạn tính mỗi năm, gây tổn thất 32 tỷ đô la vào năm 2005. Gánh nặng của bệnh không chỉ rất lớn về mặt tài chính mà còn ảnh hưởng tiêu cực đến cảm xúc của người bệnh.

Ở Mỹ, bệnh thận do tiểu đường là nguyên nhân hàng đầu gây ra bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), chiếm khoảng 44% tổng số ca mắc mới vào năm 2005.[4] Những bệnh nhân đã mất tới hơn 90% chức năng thận đều cần được chạy thận để loại bỏ độc tố tích tụ trong máu. Quy trình này bao gồm việc loại bỏ máu "nhiễm bẩn" của bệnh nhân, để máu chạy qua máy thẩm tách để lọc sạch tạp chất và đưa máu sạch trở lại cơ thể. Để sống sót, bệnh nhân cần chạy thận bốn tiếng mỗi lần, ba lần mỗi tuần vô thời hạn, trừ khi họ được cấy ghép thận.

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ mắc bệnh thận giai đoạn cuối đã được điều chỉnh[5]



Bệnh thận do tiểu đường thường mất từ 15-25 năm để phát triển nhưng, cũng giống như bệnh võng mạc, đôi khi nó có thể được chẩn đoán trước tiểu đường type 2. Mỗi năm có khoảng 2% bệnh nhân tiểu đường type 2 bị mắc bệnh thận. Mười năm sau khi chẩn đoán, 25% số bệnh nhân sẽ có dấu hiệu của bệnh thận.[6] Một khi đã hình thành, bệnh thận do tiểu đường thường tiến triển, dẫn đến việc thận ngày càng suy kiệt cho tới khi bệnh nhân cần chạy thận hoặc cấy ghép thận.

Bệnh thần kinh

TỔN THƯƠNG THẦN KINH do tiểu đường xảy ra với khoảng 60-70% các bệnh nhân tiểu đường.[7] Lại một lần nữa, thời gian mắc bệnh và độ trầm trọng của tiểu đường càng cao thì nguy cơ xuất hiện biến chứng thần kinh càng lớn.[8]

Có rất nhiều loại tổn thương thần kinh do tiểu đường. Thông thường, bệnh thần kinh do tiểu đường tác động đến các dây thần kinh ngoại biên, đầu tiên là ở bàn chân, rồi tiến triển đến bàn tay và cánh tay. Tổn thương tới các loại dây thần kinh khác nhau sẽ gây ra các triệu chứng khác nhau, bao gồm:

- ngứa ran;
- tê bì;

- bỏng rát;
- đau đớn.

Bệnh thần kinh do tiểu đường tiến triển đến mức nghiêm trọng gây ra những cơn đau không ngừng, làm cơ thể suy nhược và các triệu chứng thường nặng hơn vào ban đêm. Ngay cả các loại thuốc giảm đau mạnh như thuốc gây mê cũng thường không có hiệu quả. Thay vì đau đớn, đôi khi bệnh nhân có thể có cảm giác tê bì hoàn toàn. Khám lâm sàng kỹ càng sẽ cho thấy sự suy giảm khả năng cảm nhận sự va chạm, rung và nhiệt độ, cùng với sự mất phản xạ ở bộ phận cơ thể bị ảnh hưởng.

Mặc dù có vẻ vô hại nhưng sự mất cảm giác hoàn toàn không phải như vậy. Cơn đau bảo vệ chúng ta khỏi thiệt hại do chấn thương. Khi chúng ta bị vấp ngón chân hay nằm sai tư thế, cơn đau cho chúng ta biết rằng nên mau chóng điều chỉnh cơ thể nhằm phòng tránh những tổn thương nặng nề hơn ở mô. Nếu không thể cảm thấy đau đớn, chúng ta có thể tiếp tục lặp lại chấn thương. Qua nhiều năm, tổn thương tiến triển và đôi lúc có thể gây biến dạng. Một ví dụ điển hình là bàn chân. Tổn thương nghiêm trọng tới dây thần kinh có thể hủy hoại khớp hoàn toàn – tình trạng dị tật bàn chân Charcot – và có thể tiến triển tới mức khiến bệnh nhân không thể đi lại và thậm chí cần cắt bỏ chân.

Một rối loạn thần kinh khác được gọi là chứng teo cơ, gây ảnh hưởng đến các nhóm cơ lớn. Đặc điểm là cơn đau khủng khiếp và suy yếu cơ, đặc biệt ở phần đùi.[9]

Hệ thần kinh thực vật điều khiển các chức năng tự động của cơ thể con người, như hô hấp, tiêu hóa, đổ mồ hôi và nhịp tim. Tổn thương tới các nhóm thần kinh này có thể gây buồn nôn, nôn mửa, táo bón, tiêu chảy, rối loạn bàng quang, rối loạn cương dương và hạ huyết áp tư thế đứng (hạ huyết áp đột ngột, nghiêm trọng khi đứng dậy). Nếu các dây thần kinh nối với tim bị ảnh hưởng, nguy cơ gặp các cơn đau tim thầm lặng và tử vong sẽ gia tăng.[10]

Hiện không có phương pháp điều trị nào chữa trị được tổn thương thần kinh do tiểu đường. Thuốc men có thể có ích với các triệu chứng bệnh nhưng nó không thể thay đổi diễn biến của bệnh. Tóm lại, biến chứng này chỉ có thể phòng ngừa.

CÁC BIẾN CHỨNG VỀ MẠCH MÁU LỚN

Xơ vữa động mạch (động mạch bị cứng lại)

XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH là một bệnh về động mạch, trong đó các mảng bám cấu thành từ chất béo xuất hiện ở thành trong mạch máu, khiến mạch máu bị thu hẹp và xơ cứng. Căn bệnh này dẫn đến đau tim, đột quỵ và bệnh mạch máu ngoại biên, gọi chung là bệnh tim mạch. Tiểu đường làm tăng đáng kể nguy cơ xơ vữa động mạch.

Mặc dù khá phổ biến nhưng bệnh xơ vữa động mạch đã bị hình dung sai khi người ta cho rằng cholesterol dần làm nghẽn động mạch, giống như cặn bùn tích tụ trong ống thoát nước. Trên thực tế, đây là hậu quả của tổn thương động mạch nhưng nguyên nhân đích xác vẫn chưa được biết đến. Có rất nhiều nhân tố góp phần, bao gồm nhưng không giới hạn ở độ tuổi, di truyền, tình trạng hút thuốc, tiểu đường, căng thẳng, huyết áp cao và thiếu vận động thể chất. Bất kỳ lỗ thủng nào ở thành động mạch cũng có thể gây ra một đợt viêm. Cholesterol (một chất dạng sáp, giống như chất béo hiện diện ở mọi tế bào của cơ thể) xâm nhập vào khu vực bị tổn thương và làm hẹp mạch máu. Cơ trơn nâng đỡ mô của mạch máu sẽ sinh sôi nhanh chóng; và collagen, chất đạm với vai trò cấu trúc hiện diện ở nhiều chỗ trong cơ thể, cũng tích tụ theo phản ứng với tổn thương này. Một lần nữa, mạch máu lại bị thu hẹp thêm. Thay vì chỉ một lần duy nhất và có thể chữa khỏi, phản ứng này xảy ra liên tục theo phản xạ đối với các chấn thương kinh niên ở thành mạch máu.

Kết quả cuối cùng là sự hình thành mảng bám, còn gọi là xơ vữa, một cụm gồm cholesterol, các tế bào cơ trơn và các tế bào viêm ở bên trong thành mạch máu. Tổ chức này dần giới hạn lượng máu chảy vào các cơ quan bị ảnh hưởng. Nếu mảng xơ vữa này bị vỡ, một cục máu đông được hình thành. Sự tắc nghẽn động mạch đột ngột do cục máu đông sẽ ngăn cản lưu thông bình thường của máu, khiến các tế bào ở hạ lưu bị thiếu ôxy, làm chết tế bào và bệnh tim mạch xảy ra.

Bệnh tim

ĐAU TIM, hay nhồi máu cơ tim, là biến chứng được biết đến nhiều nhất và đáng sợ nhất của tiểu đường; gây ra bởi chứng xơ vữa ở động mạch vành cấp máu cho tim. Sự tắc nghẽn đột ngột này khiến tim bị thiếu ôxy, dẫn đến hoại tử một phần cơ tim.

Nghiên cứu Framingham trong những năm 1970 đã chỉ ra mối liên kết mạnh mẽ giữa bệnh tim và tiểu đường.[11] Tiểu đường làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch lên gấp hai đến bốn lần và biến chứng này xảy ra sớm hơn nhiều so với các bệnh nhân không bị

tiểu đường. Có đến 68% các bệnh nhân tiểu đường tuổi từ 65 trở lên sẽ tử vong do bệnh tim và 16% khác tử vong do đột quỵ.[12] Do đó, giảm thiểu nguy cơ mắc bệnh mạch máu lớn là điều quan trọng nhất. Tỷ lệ tử vong và tàn tật do bệnh tim mạch lớn hơn gấp nhiều lần so với hậu quả từ bệnh về vi mạch.

Trong ba thập kỷ qua, đã có những tiến bộ đáng kể trong việc điều trị bệnh tim, nhưng những lợi ích cho bệnh nhân tiểu đường lại tụt hậu phía sau rất nhiều. Trong khi tỷ lệ tử vong nói chung đối với bệnh nhân không bị tiểu đường đã giảm đi 36,4% thì tỷ lệ tử vong của bệnh nhân tiểu đường chỉ giảm 13,1%.[13]

Đột quỵ

ĐỘT QUỴ do xơ vữa các động mạch lớn cấp máu cho não bộ gây ra. Sự gián đoạn đột ngột của dòng máu khiến não bộ thiếu ôxy, khiến một phần não có thể bị chết đi. Các triệu chứng thay đổi tùy theo phần não bộ bị ảnh hưởng nhưng chúng ta không thể đánh giá thấp tác động khủng khiếp của đột quỵ. Ở Mỹ, đây là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ ba và là nhân tố lớn nhất góp phần gây tàn tật.

Tiểu đường là một yếu tố nguy cơ độc lập đáng kể với đột quỵ, tức là chỉ riêng tiểu đường đã làm tăng nguy cơ đột quỵ của một người thêm 150-400%.[14] Khoảng một phần tư số ca đột quỵ mới xảy ra ở các bệnh nhân tiểu đường.[15] Mỗi năm chung sống với bệnh tiểu đường sẽ làm tăng nguy cơ đột quỵ thêm 3%, và khiến tiên lượng bệnh xấu đi nhiều.

Bệnh mạch máu ngoại biên

BỆNH MẠCH MÁU NGOẠI BIÊN (PVD) do sự xơ vữa động mạch lớn cấp máu cho chân gây ra. Sự gián đoạn dòng máu khiến chân thiếu đi các huyết sắc tố mang ôxy. Triệu chứng phổ biến nhất của PVD là đau đớn hay chuột rút xuất hiện khi đi bộ và thuyên giảm khi được nghỉ ngơi. Khi các mạch máu bị co hẹp và sự lưu thông máu trở nên tồi tệ, các cơn đau có thể xuất hiện khi nghỉ ngơi và đặc biệt là vào ban đêm. PVD làm giảm đáng kể khả năng vận động, có thể dẫn đến tàn tật dài hạn.

Làn da bị thiếu máu cũng dễ tổn thương và lâu lành hơn. Ở các bệnh nhân tiểu đường, những vết cắt nhỏ hay chấn thương nhẹ ở bàn chân có thể trở thành những vết loét không thể lành. Trong trường hợp nghiêm trọng, những khu vực da đã bị hủy hoại và để lộ ra lớp mô ở dưới có thể tiến triển thành hoại tử. Tới lúc này,

nguồn cấp máu đã giảm đáng kể hoặc hoàn toàn mất đi, các mô bị chết và việc cắt cụt các chi bị ảnh hưởng – giải pháp điều trị cuối cùng – thường sẽ là điều cần thiết để điều trị chứng nhiễm trùng mạn tính và giảm nhẹ cơn đau.

Cùng với việc hút thuốc lá, tiểu đường là yếu tố nguy cơ lớn nhất của PVD. Khoảng 27% bệnh nhân tiểu đường mắc PVD sẽ tiến triển nặng hơn trong 5 năm và 4% trong số họ cần cắt cụt chi.[17] Các bệnh nhân bị hoại tử và những người cần cắt cụt chi có thể sẽ không đi lại được nữa, họ rơi vào vòng xoáy tàn tật. Các chi mất đi chức năng dẫn đến suy giảm vận động thể chất, qua đó khiến các cơ dần suy yếu, tiếp tục làm vận động thể chất bị giảm bớt. Chu trình này cứ thế lặp lại.

CÁC BIẾN CHỨNG KHÁC

Bệnh Alzheimer

ALZHEIMER là bệnh thoái hóa thần kinh mạn tính, tiến triển, gây mất trí nhớ, biến đổi tính cách và những vấn đề về nhận thức. Đây là dạng sa sút trí tuệ phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ sáu ở Mỹ.[18] Alzheimer có thể là biểu hiện của việc mất khả năng sử dụng glucose như thông thường, đây có thể là một dạng kháng insulin chọn lọc trong não bộ. Mối liên kết giữa bệnh Alzheimer và tiểu đường trở nên mạnh mẽ tới mức nhiều nhà nghiên cứu đã đề xuất rằng Alzheimer có thể được gọi là tiểu đường type 3.[19] Tuy nhiên, những lập luận trên nằm ngoài khuôn khổ của cuốn sách này.

Ung thư

TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2 làm tăng nguy cơ mắc các loại ung thư thường gặp, bao gồm ung thư vú, ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng, ung thư thận và ung thư nội mạc tử cung. Điều này có thể liên quan đến một vài loại thuốc được dùng để điều trị tiểu đường và sẽ được thảo luận thêm ở chương 10. Tỷ lệ sống sót của bệnh nhân ung thư vốn đã mắc tiểu đường sẽ thấp hơn nhiều so với các bệnh nhân không mắc.[20]

Bệnh gan nhiễm mỡ

BỆNH GAN nhiễm mỡ không do rượu bia (Non-alcoholic fatty liver – NAFLD) được định nghĩa là sự lưu trữ và tích lũy mỡ thừa dưới dạng các triglyceride vượt quá 5% tổng trọng lượng của gan. Căn bệnh này có thể được phát hiện bằng cách sử dụng siêu âm để kiểm tra vùng bụng. Khi lượng mỡ thừa gây tổn thương mô gan,

có thể được phát hiện qua xét nghiệm máu thông thường, nó được gọi là viêm gan nhiễm mỡ không do rượu bia (non-alcoholic steatohepatitis – NASH). Hiện tại, ước tính rằng NAFLD ảnh hưởng đến khoảng 30% dân số Mỹ còn NASH ảnh hưởng đến 5%; cả hai đều là những nguyên nhân quan trọng gây xơ gan (mô sẹo không thể phục hồi ở gan).[21]

NAFLD hầu như không tồn tại ở các ca khởi phát tiểu đường type 1 gần đây. Trái lại, tỷ lệ mắc bệnh này ở tiểu đường type 2 là hơn 75%. Vai trò trung tâm của gan nhiễm mỡ sẽ được giải thích đầy đủ hơn ở chương 7.

Nhiễm trùng

BỆNH NHÂN TIỂU ĐƯỜNG có nguy cơ cao hơn trong việc mắc tất cả các loại bệnh nhiễm trùng được gây ra khi các sinh vật bên ngoài xâm nhập và sinh sôi bên trong cơ thể. Họ không chỉ dễ nhiễm nhiều loại vi khuẩn và nấm hơn những người không bị tiểu đường mà tác động của việc nhiễm cũng trầm trọng hơn. Ví dụ, bệnh nhân tiểu đường có nguy cơ nhiễm trùng thận cao hơn bốn đến năm lần.[22] Mọi loại bệnh nhiễm nấm, bao gồm bệnh nấm Candida, nấm âm đạo, nấm móng tay và nấm da chân, đều dễ gặp hơn ở bệnh nhân tiểu đường.

Trong số các loại nhiễm trùng nghiêm trọng nhất đối với bệnh nhân tiểu đường, tồn tại cả các dạng nhiễm trùng liên quan đến bàn chân. Mặc dù đã kiểm soát tốt mức đường huyết, 15% tổng số bệnh nhân tiểu đường sẽ có những vết thương ở bàn chân không thể lành trong suốt cuộc đời. Tình trạng nhiễm trùng ở những vết thương này thường liên quan đến nhiều loại vi sinh vật, khiến việc điều trị bằng kháng sinh phổ rộng là cần thiết. Tuy nhiên, sự suy giảm tuần hoàn máu liên quan đến PVD (xem ở trên) góp phần làm vết thương khó lành. Do đó, bệnh nhân tiểu đường có nguy cơ phải cắt cụt chi dưới tăng gấp 15 lần, chiếm hơn 50% các ca cắt cụt chi được thực hiện ở Mỹ, không tính đến các vụ tai nạn. Người ta ước tính rằng mỗi ca nhiễm trùng gây loét chân do tiểu đường có chi phí điều trị lên tới hơn 25.000 đô la.[23]

Có nhiều nhân tố góp phần khiến tỷ lệ nhiễm trùng cao hơn. Mức đường huyết cao có thể làm suy yếu hệ miễn dịch. Tương tự, việc tuần hoàn máu kém làm giảm khả năng các tế bào bạch cầu chống nhiễm trùng tiếp cận mọi bộ phận của cơ thể.

Các bệnh về da và móng tay

NHIỀU BỆNH về da và móng tay có liên quan đến tiểu đường. Nhìn chung, vấn đề nằm ở mặt thẩm mỹ nhiều hơn là về mặt y tế; tuy nhiên, chúng thường là biểu hiện của căn bệnh tiểu đường tiềm ẩn, nghiêm trọng và cần được chăm sóc về mặt y tế.

Bệnh gai đen là tình trạng da dày lên, sờ như nhung và có màu xám-đen, thường xuất hiện ở vùng da quanh cổ và các nếp gấp trên cơ thể, gây ra bởi mức insulin cao. Bệnh da do tiểu đường, còn gọi là đốm căng chân, thường xuất hiện ở chân dưới dạng các vảy mịn tối màu. Mụn thịt là những vùng da mềm lồi ra thường xuất hiện ở mí mắt, cổ và nách. Hơn 25% các bệnh nhân có mụn thịt mắc tiểu đường.[24]

Các bệnh nhân tiểu đường cũng thường có vấn đề ở móng tay, nhất là nhiễm nấm. Móng tay có thể có màu nâu ngả vàng, dày lên và tách khỏi giường móng (bệnh bong tróc móng).

Rối loạn cương dương

CÁC NGHIÊN CỨU quần thể trên cộng đồng về nam giới tuổi từ 39-70 đã phát hiện ra rằng tỷ lệ bất lực nằm trong khoảng 10-50%. Tiểu đường là một yếu tố nguy cơ chủ chốt, làm tăng khả năng rối loạn cương dương gấp ba lần và ảnh hưởng đến các bệnh nhân ở độ tuổi thấp hơn bình thường. Tuần hoàn máu kém ở các bệnh nhân tiểu đường dường như là nguyên nhân. Nguy cơ rối loạn cương dương cũng tăng theo độ tuổi và mức độ trầm trọng của sự kháng insulin, khoảng 50-60% đàn ông trên 50 tuổi bị tiểu đường gặp phải vấn đề này.[25]

Hội chứng buồng trứng đa nang

SỰ MẤT CÂN BẰNG hormone có thể khiến cho một số phụ nữ phát triển các u nang (các khối u lành tính) trên buồng trứng. Bệnh này gọi là hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS), có đặc điểm là kinh nguyệt bất thường, có dấu hiệu thừa testosterone và sự hiện diện của các u nang (thường được phát hiện bởi siêu âm). Bệnh nhân PCOS có chung nhiều đặc điểm với bệnh nhân tiểu đường type 2, bao gồm béo phì, huyết áp cao, cholesterol cao và kháng insulin. PCOS được gây ra bởi sự gia tăng kháng insulin[26] và nó làm tăng nguy cơ mắc tiểu đường type 2 lên gấp ba đến năm lần ở phụ nữ trẻ.

ĐIỀU TRỊ NGUYÊN NHÂN, ĐỪNG ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG

TRONG KHI hầu hết các loại bệnh chỉ giới hạn ở một hệ cơ quan duy nhất, tiểu đường lại tác động đến mọi cơ quan theo nhiều

cách. Do đó, nó là nguyên nhân hàng đầu gây mù lòa, suy thận, bệnh tim, đột quỵ, cụt chi, sa sút trí tuệ, vô sinh, tổn thương thần kinh.

Nhưng câu hỏi khó là tại sao các vấn đề này đang trở nên *tệ hơn* chứ không tốt lên, dù cho nhiều thế kỷ đã trôi qua kể từ khi căn bệnh này lần đầu được mô tả. Khi hiểu biết về tiểu đường tăng lên, chúng ta kỳ vọng rằng các biến chứng sẽ giảm xuống. Nhưng không. Nếu tình hình trở nên tệ hơn, vậy thì lời giải thích hợp lý duy nhất là sự hiểu biết và việc điều trị tiểu đường type 2 về cơ bản là có sai sót.

Chúng ta quá tập trung vào việc hạ đường huyết. Tuy nhiên, đường huyết cao chỉ là triệu chứng. Nguyên nhân gốc rễ của gia tăng đường huyết ở tiểu đường type 2 là sự kháng insulin cao. Khi chúng ta chưa giải quyết được nguyên nhân gốc là sự kháng insulin đó, đại dịch tiểu đường type 2 cùng tất cả các biến chứng liên quan vẫn sẽ tiếp tục trở nên trầm trọng hơn.

Chúng ta cần phải bắt đầu lại từ đầu. Thứ gì gây ra tiểu đường type 2? Thứ gì tạo nên kháng insulin và làm thế nào có thể đảo ngược nó? Rõ ràng, béo phì đóng một vai trò lớn trong việc này. Chúng ta phải bắt đầu với nguyên nhân của béo phì.

SIMON

Đến với chương trình Kiểm soát tích cực chế độ ăn (IDM), Simon khi đó 66 tuổi, nặng 121 kg với vòng eo 135 cm và có chỉ số BMI là 43. Ông đã được chẩn đoán mắc tiểu đường type 2 cách đó tám năm và đang dùng thuốc sitagliptin, metformin và glicizide để kiểm soát đường huyết. Ngoài ra, ông có tiền sử cao huyết áp và một phần thận đã bị cắt bỏ do ung thư.

Chúng tôi khuyên ông thực hiện một chế độ ăn ít carbohydrate, có chất béo lành mạnh và gợi ý rằng ông nên bắt đầu nhịn ăn trong 24 tiếng, ba lần mỗi tuần. Trong vòng sáu tháng, ông đã giảm thiểu số lượng thuốc sử dụng xuống chỉ còn một loại duy nhất là canagliflozin, thứ ông tiếp tục dùng trong một khoảng thời gian để hỗ trợ việc giảm cân. Sau đó một năm, chúng tôi ngưng chỉ định loại thuốc này vì cân nặng và mức đường huyết của Simon đã được cải thiện đáng kể. Kể từ đó đến nay ông không cần tới bất kỳ loại thuốc nào nữa.

Trong lần kiểm tra sức khỏe gần nhất, mức huyết sắc tố A1C của Simon là 5,9%, được coi như không mắc tiểu đường. Ông duy trì

được mức giảm cân 20 kg trong hai năm tính đến thời điểm hiện tại. Giờ đây, ông cảm thấy rất vui với sự thay đổi về sức khỏe tổng thể của mình. Cỡ quần ông mặc đã giảm từ 46 xuống còn 40 và bệnh tiểu đường type 2, thứ mà ông từng tin là sẽ phải chung sống với nó cả đời, đã hoàn toàn bị đẩy lùi. Simon tiếp tục tuân thủ chế độ ăn ít carbohydrate và nhịn ăn trong 24 tiếng một hay hai lần mỗi tuần.

BRIDGET

Khi chúng tôi lần đầu gặp Bridget, bà đã 62 tuổi, có tiền sử mắc tiểu đường trong 10 năm, bị bệnh thận mạn tính và cao huyết áp. Bà bị kháng insulin nghiêm trọng, cần tổng cộng 210 đơn vị insulin mỗi ngày để kiểm soát mức đường huyết. Bà nặng 147 kg với vòng eo 147 cm và chỉ số BMI là 54,1.

Quyết tâm dứt bỏ insulin, bà đã bắt đầu với một cuộc nhịn ăn kéo dài 7 ngày nhưng sau đó bà vẫn cảm thấy khỏe mạnh nên đã tiếp tục nhịn thêm hai tuần nữa. Sau khi kết thúc 21 ngày nhịn ăn, bà không chỉ bỏ được insulin mà còn gần như không cần dùng một loại thuốc tiểu đường nào nữa. Để duy trì sự giảm cân, bà đã chuyển từ nhịn ăn liên tục sang nhịn ăn trong 24 đến 36 tiếng hai ngày một lần và tiếp tục uống dapagliflozin để kiểm soát cân nặng. Trong khoảng thời gian này, mức A1C của bà là 6,8%, tốt hơn so với khi bà sử dụng insulin.

Trước khi bắt đầu chương trình IDM, Bridget là một người có rất ít năng lượng và gần như không thể đi tới văn phòng của tôi trên đôi chân của mình. Một khi bắt đầu nhịn ăn, mức năng lượng của bà đã được cải thiện đáng kể và bà đã có thể dễ dàng đi lại. Cỡ váy của bà đã giảm từ 30 xuống còn 22. Cho đến nay, Bridget đã ngừng sử dụng insulin được ba năm và duy trì được mức giảm cân là 28 kg trong suốt quãng thời gian đó. Huyết áp của bà đã trở lại bình thường và bà đã ngừng uống thuốc.

PHẦN HAI

GIA TĂNG INSULIN TRONG MÁU VÀ KHÁNG INSULIN

4

Tiểu đường-béo phì: Sự lừa dối về ca-lo

"TIỂU ĐƯỜNG-BÉO PHÌ" là từ kết hợp giữa hai từ "tiểu đường", ám chỉ tiểu đường type 2, và "béo phì". Cụm từ này thể hiện sự gắn bó khăng khít giữa hai khái niệm. Tiểu đường và béo phì thực sự là cùng một bệnh. Mặc dù nghe có vẻ kỳ lạ nhưng các bác sĩ đã không nhận ra sự kết nối rõ ràng và cơ bản này.

Quay trở lại năm 1990, khi thể loại nhạc grunge xâm chiếm nền âm nhạc và túi đeo hông ngày càng trở nên phổ biến chứ không còn chỉ được sử dụng bởi các ông bố trung niên đi du lịch, bác sĩ Walter Willett, giờ đây là giáo sư dịch tễ học và dinh dưỡng tại Trường Y tế Công cộng thuộc Đại học Harvard, đã xác định được mối quan hệ rõ ràng và nhất quán giữa tăng cân và tiểu đường type 2.

Đại dịch béo phì mới chỉ xảy ra vào cuối những năm 1970 và khi nó chưa phải là một thảm họa y tế công cộng như ngày nay. Lúc đó, tiểu đường type 2 chỉ là một mối lo ngại không đáng kể đối với y tế công cộng. Thay vào đó, AIDS mới là chủ đề được quan tâm nhất. Và người ta không cho rằng tiểu đường type 2 có bất kỳ sự liên quan nào với béo phì. Thật vậy, *Báo cáo của Ủy ban tư vấn Hướng dẫn chế độ ăn* được phát hành bởi Bộ Nông nghiệp Hoa Kỳ vào năm 1990 đã công nhận rằng việc tăng cân một chút sau tuổi 53 gắn liền với sức khỏe tốt.

Cùng năm đó, bác sĩ Willett đã thách thức lối suy nghĩ thông

thường bằng việc báo cáo rằng tăng cân sau tuổi 18 là nhân tố quyết định chính đối với tiểu đường type 2.[1] Mức tăng cân từ 20-35 kg khiến nguy cơ mắc tiểu đường type 2 cao thêm 11.300%, nếu tăng trên 35 kg nguy cơ sẽ là 17.300%! Ngay cả việc tăng cân một chút cũng có thể đẩy mạnh đáng kể nguy cơ mắc bệnh. Tuy nhiên, ý tưởng này không dễ để thuyết phục giới y khoa đa nghi.[2] Willet nhớ lại: "Chúng tôi đã có một khoảng thời gian khó khăn để có thể xuất bản tài liệu đầu tiên chỉ ra rằng ngay cả một sự tăng cân nhẹ cũng khiến nguy cơ mắc tiểu đường tăng lên rất nhiều. Họ đã không hề tin vào điều đó."

CHỈ SỐ KHỐI CƠ THỂ: MỐI QUAN HỆ GIỮA BÉO PHÌ VÀ TIỂU ĐƯỜNG

CHỈ SỐ KHỐI CƠ THỂ là một phép đo tiêu chuẩn về trọng lượng và được tính theo công thức sau:

Chỉ số khối cơ thể = Cân nặng/Chiều cao^2

Trong đó, chiều cao tính bằng m và cân nặng tính bằng kg. Chỉ số khối cơ thể ở mức 25,0 hoặc cao hơn được coi là thừa cân, còn chỉ số khối cơ thể nằm trong khoảng 18,5 đến 24,9 được coi là khỏe mạnh.

Bảng 4.1. Phân loại chỉ số khối cơ thể

Chỉ số khối cơ thể	Phân loại
< 18,5	Thiếu năng lượng trường diễn
18,5-24,9	Cân nặng bình thường
25,0-29,9	Tiền béo phì
30,0-34,9	Béo phì độ I
35,0-39,9	Béo phì độ II
≥ 40,0	Béo phì độ III

Tuy nhiên, phụ nữ có chỉ số khối cơ thể từ 23-23,9 mang nguy cơ mắc tiểu đường type 2 cao hơn 360% so với phụ nữ có chỉ số khối cơ thể nhỏ hơn 22. Thật đáng kinh ngạc vì chỉ số khối cơ thể ở mức 23,9 được coi là nằm trong khoảng cân nặng bình thường.

Tới năm 1995, dựa trên sự nhận thức mới này, các nhà nghiên cứu đã xác định rằng mức tăng cân chỉ khoảng 5,0-7,9 kg cũng đẩy mạnh nguy cơ mắc tiểu đường type 2 thêm 90% và từ 8,0-10,9 kg là 270%.[3] Trái lại, giảm cân làm giảm hơn 50% nguy cơ. Kết quả này đã hình thành một mối quan hệ khăng khít giữa tăng cân và tiểu đường type 2. Nhưng nguy hiểm hơn, sự thừa cân cũng làm tăng đáng kể nguy cơ tử vong.[4]

Các bằng chứng ủng hộ điều này cũng sớm xuất hiện. Bác sĩ Frank Speizer tới từ Trường Y tế Công cộng Harvard đã khởi động Nghiên cứu sức khỏe điều dưỡng (NHS) đầu tiên vào năm 1976. Với tư cách là một trong những cuộc điều tra lớn nhất về các yếu tố nguy cơ đối với bệnh tim mạch và ung thư, nghiên cứu dịch tễ học dài hạn này bao gồm 121.700 nữ điều dưỡng ở quanh khu vực Boston.

Bác sĩ Willett đã tiếp tục với Nghiên cứu sức khỏe điều dưỡng II, thu thập dữ liệu cứ hai năm một lần của thêm 116.000 nữ điều dưỡng kể từ năm 1989. Khi nghiên cứu mới bắt đầu, tất cả người tham gia đều tương đối khỏe mạnh nhưng qua thời gian, nhiều người đã mắc các bệnh mạn tính như tiểu đường và bệnh tim. Bằng cách xem xét dữ liệu đã thu thập được, một vài ý tưởng về yếu tố nguy cơ cho các căn bệnh này đã xuất hiện. Vào năm 2001, bác sĩ Willett[5] đã một lần nữa chỉ ra rằng yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với sự phát triển của tiểu đường type 2 là béo phì.

CHỈ SỐ ĐƯỜNG HUYẾT: CHẾ ĐỘ ĂN VÀ TIỂU ĐƯỜNG

NGHIÊN CỨU sức khỏe điều dưỡng II đã phát hiện ra tầm quan trọng của những yếu tố khác liên quan đến lối sống. Duy trì một mức cân nặng bình thường, tập thể dục thường xuyên, không hút thuốc và ăn uống lành mạnh có thể ngăn chặn tới *91%* nguy cơ mắc tiểu đường type 2. Nhưng có một câu hỏi đáng giá triệu đô ở đây: *Thế nào là một chế độ ăn "lành mạnh"?* Chế độ ăn lành mạnh của bác sĩ Willett được định nghĩa là một chế độ ăn giàu chất xơ từ ngũ cốc, giàu chất béo không bão hòa đa, ít chất béo dạng trans và có chỉ số tải lượng đường huyết thấp.

Khi được tiêu hóa, carbohydrate phân giải thành glucose. Chỉ số đường huyết đo lường sự gia tăng của glucose trong máu sau khi ăn 50 g thực phẩm chứa carbohydrate. Tuy nhiên, lượng carbohydrate trong một suất ăn tiêu chuẩn lại biến thiên rất nhiều. Ví dụ, một suất trái cây theo tiêu chuẩn có thể chứa không đến 50 g carbohydrate, trong khi một suất bánh ngọt có thể chứa nhiều hơn. Chỉ số tải lượng đường huyết tinh chỉnh lại số đo này

bằng cách nhân chỉ số đường huyết của một loại thực phẩm với số gam carbohydrate trong một suất ăn tiêu chuẩn của loại thực phẩm đó.

Nhìn chung, thực phẩm giàu đường và carbohydrate tinh chế sẽ có chỉ số tải lượng đường huyết cao. Các chất béo và đạm làm tăng đường huyết rất ít nên sẽ có tải lượng đường huyết thấp. Trái với chế độ ăn ít chất béo được khuyến cáo bởi tất cả các hiệp hội y khoa trên khắp thế giới, chế độ ăn lành mạnh của bác sĩ Willett chứa *nhiều* chất béo và đạm. Nó hướng đến việc giảm *đường và carbohydrate tinh chế* chứ không phải chất béo.

Vào năm 1990, quan niệm phổ biến khi đó cho rằng chất béo rất xấu xa và là một kẻ giết người hàng loại hay một thứ đáng kinh tởm. Thuật ngữ "chất béo lành mạnh" khi đó không tồn tại. Nó được coi là một phép nghịch hợp, giống như "người khổng lồ tí hon" vậy. Quả bơ chứa đầy chất béo ư? Đó là một loại trái cây gây đau tim. Các loại hạt chứa đầy chất béo ư? Đó là một món ăn vặt gây đau tim. Dầu ôliu ư? Một loại chất lỏng gây đau tim. Hầu hết mọi người đều thực sự tin rằng chất béo sẽ làm tắc nghẽn động mạch của con người, nhưng đó chỉ là một sự ảo tưởng.

Bác sĩ Zoë Harcombe, nhà nghiên cứu về béo phì được đào tạo ở Đại học Cambridge, đã xem xét toàn bộ dữ liệu sẵn có vào đầu những năm 1980, khi nhiều hướng dẫn ăn kiêng ít chất béo được phổ biến ở Mỹ và Anh. Không có bằng chứng nào *từng* tồn tại cho thấy rằng chất béo tự nhiên khiến bệnh tim mạch trở nên trầm trọng hơn. Các bằng chứng ủng hộ hướng dẫn ăn kiêng ít chất béo chỉ là sản phẩm hư cấu.[6] Tính khoa học của việc này chưa hề được khẳng định tại thời điểm chính phủ bắt đầu vào cuộc và đưa ra quyết định sau cùng là hạ thấp chất béo. Ấy vậy mà quan niệm này đã ăn sâu vào giới y khoa cũng như công chúng, tới mức ý tưởng ngũ cốc tinh chế và đường mới là vấn đề chứ không phải chất béo đã trở thành dị thường vào thời điểm đó.

Trong cơn ám ảnh điên cuồng của con người về việc ăn ít chất béo, luận điểm của bác sĩ Willett đã được coi là hành động ngược dòng công luận. Tuy nhiên, sự thật không thể được che giấu mãi. Ngày nay, chúng ta đã hiểu rõ rằng béo phì là vấn đề chính tiềm ẩn đằng sau tiểu đường type 2. Nhưng vấn đề không chỉ đơn giản là béo phì, chính xác hơn, phải là béo phì *vùng bụng*.

VÒNG EO: SỰ PHÂN BỐ MỠ VÀ TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2

VÀO NĂM 2012, bác sĩ Michael Mosley là một TOFI. TOFI là gì? Đó

không phải là "tofu", đậu phụ. TOFI là từ viết tắt mang nghĩa "gầy bên ngoài, béo bên trong". Bác sĩ y khoa Mosley, phóng viên của BBC, một nhà làm phim tài liệu, một tác giả viết sách bán chạy trên toàn cầu, và ở độ tuổi ngũ tuần, ông đồng thời là một quả bom nổ chậm.

Không hề bị thừa cân, ông nặng gần 85 kg, cao 1,8 m và có vòng eo khoảng 91 cm. Ông có chỉ số khối cơ thể là 26,1, suýt soát trong khoảng thừa cân. Theo số đo tiêu chuẩn, ông hoàn toàn ổn. Ông cảm thấy ổn, có lẽ là hơi thừa cân một chút ở vùng bụng do đã ở độ tuổi trung niên. Ông chỉ hơi mập một chút.

Tuy nhiên, chỉ số khối cơ thể không phải là chỉ số báo hiệu tốt nhất cho nguy cơ mắc tiểu đường type 2. Vòng eo, số đo sự phân bố mỡ ở quanh thân, là một chỉ số dự báo tiểu đường type 2 tối ưu hơn.[7] Khi đang quay một bộ phim chủ đề sức khỏe cho BBC, Mosley đã đi chụp cộng hưởng từ (MRI) toàn thân. Ông đã bị sốc và kinh ngạc khi biết rằng nội tạng của mình đang bơi trong mỡ. Khi nhìn vào Mosley, bạn sẽ không thể đoán được điều đó vì phần lớn mỡ đã được ẩn bên trong vùng bụng của ông.

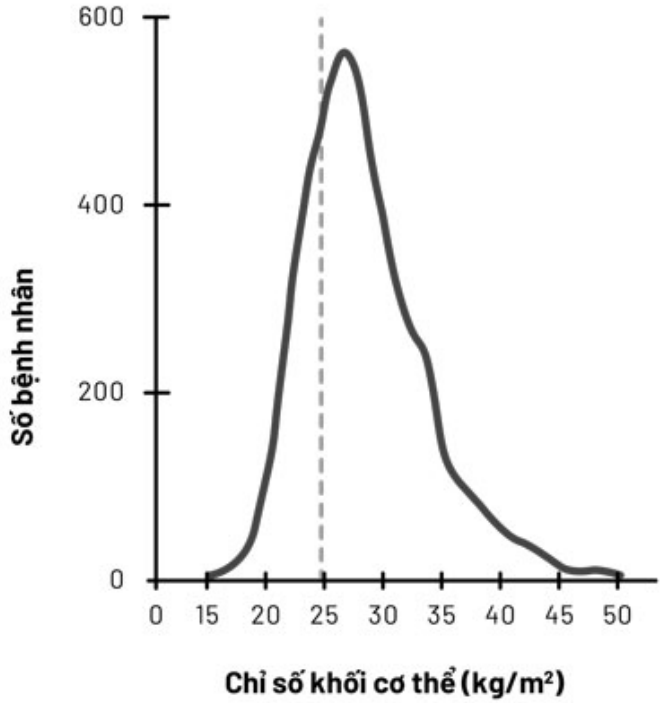
Mười tám tháng sau, khi ông đi gặp bác sĩ của mình, các xét nghiệm máu định kỳ đã phát hiện ra bệnh tiểu đường type 2. Mosley nói trong trạng thái bàng hoàng: "Tôi đã cho rằng mình khỏe mạnh, rồi đột nhiên phát hiện ra không phải như vậy và tôi phải cân nhắc nghiêm túc về mỡ nội tạng."[8] Mỡ nội tạng tích tụ bên trong và xung quanh các cơ quan thuộc ổ bụng như gan, thận và ruột. Nó có thể được phát hiện bởi kích thước vòng eo tăng lên. Dạng béo phì mà hầu hết mỡ nằm ở quanh vùng bụng này còn được gọi là béo phì trung tâm. Trái lại, mỡ dưới da là phần mỡ nằm trực tiếp bên dưới lớp da.

Những rủi ro về sức khỏe khác nhau liên quan đến các hình thức phân bố mỡ khác nhau có thể giải thích được lý do tại sao khoảng 30% người trưởng thành béo phì lại trao đổi chất bình thường.[9] Những người béo khỏe mạnh có nhiều mỡ dưới da thay vì mỡ nội tạng nguy hiểm. Mặt khác, một số người có cân nặng bình thường lại có sự bất thường về trao đổi chất giống như người béo phì[10] bởi vì họ có quá nhiều mỡ nội tạng.

Việc sử dụng khoảng giá trị chỉ số khối cơ thể để chẩn đoán tiểu đường type 2 cho thấy đa phần bệnh nhân được phát hiện đều có chỉ số khối cơ thể ở mức béo phì, trong khi những người gầy mắc tiểu đường lại không được chú ý.[11] Ba mươi sáu phần trăm số bệnh nhân tiểu đường mới được chẩn đoán có chỉ số khối cơ thể

dưới 25, ở mức bình thường. Hãy xem Biểu đồ 4.1. Chỉ số lâm sàng chủ chốt rõ ràng không phải là tổng lượng mỡ trong cơ thể được đo bởi chỉ số khối cơ thể. Chính xác hơn, nó là mỡ nội tạng.[12]

Biểu đồ 4.1. Phân bố chỉ số khối cơ thể ở các bệnh nhân tiểu đường mới được chẩn đoán[13]



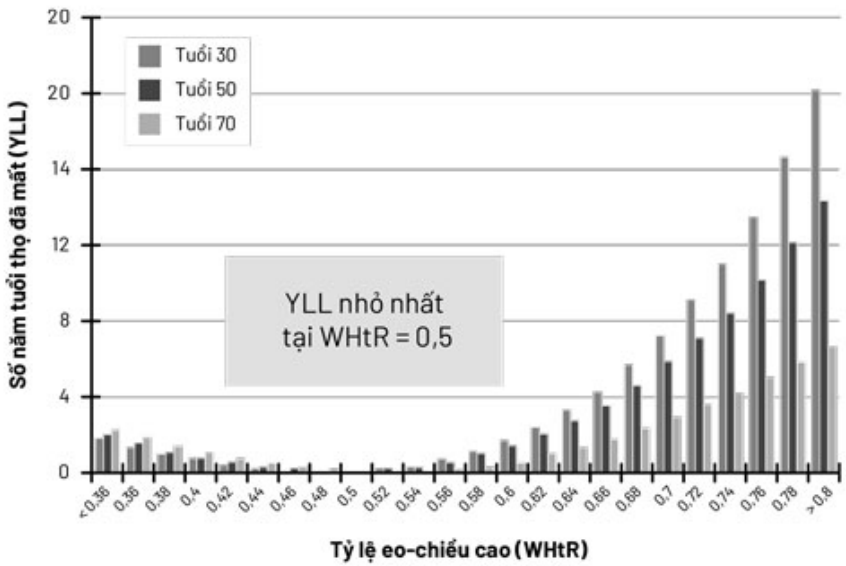
Độc lập với tổng cân nặng, béo phì trung tâm có liên quan nhiều đến những bất thường về trao đổi chất,[14] nguy cơ tim mạch tăng cao,[15] và sự tiến triển thành tiểu đường type 2.[16] Giảm mỡ nội tạng làm giảm rõ rệt nguy cơ tiến triển của tiểu đường type 2.[17]

Mặt khác, mỡ dưới da có rất ít sự tương quan đến tiểu đường type 2 hay bệnh tim. Phẫu thuật loại bỏ (hút mỡ)[18] gần 10 kg mỡ dưới da không đem lại bất cứ lợi ích đáng kể nào cho việc trao đổi chất, qua đó gợi ý rằng mỡ dưới da gần như không có vai trò trong sự hình thành tiểu đường type 2.

Tỷ lệ eo-chiều cao là một phép đo lường béo phì trung tâm đơn giản, được tính bằng cách so sánh vòng eo với chiều cao. Tỷ lệ này có thể dự đoán số tuổi thọ đã mất tốt hơn nhiều so với chỉ số khối cơ thể.[19] Trong trường hợp tối ưu, vòng eo của bạn phải nhỏ hơn một nửa chiều cao. Ví dụ, một người bình thường cao khoảng 1,78

m nên cố gắng duy trì vòng eo khoảng 89 cm hoặc nhỏ hơn. Khi tình trạng béo phì trung tâm phát triển, nguy cơ mắc bệnh chuyển hóa sẽ tăng vọt.

Biểu đồ 4.2. Tỷ lệ eo-chiều cao và số năm tuổi thọ đã mất (YLL): sự gia tăng đáng kể[20]



Ngay cả giữa các loại mỡ nội tạng cũng có sự khác biệt. Mỡ bên trong các cơ quan, chẳng hạn như bên trong gan và tụy được gọi là mỡ trong nội tạng và rõ ràng nguy hiểm hơn nhiều so với mỡ ở quanh các cơ quan, được gọi là mỡ mạc nối. Mỡ bên trong nội tạng làm tăng nguy cơ mắc các biến chứng về trao đổi chất của béo phì, bao gồm tiểu đường type 2, NASH (viêm gan nhiễm mỡ không do rượu bia, hay còn gọi là bệnh gan nhiễm mỡ) và bệnh tim mạch.[21] Mặt khác, việc phẫu thuật loại bỏ mỡ mạc nối không dẫn đến bất kỳ sự cải thiện nào về trao đổi chất.[22]

Mỡ trong gan đóng vai trò quan trọng với việc hình thành sự kháng insulin.[23] Chứng béo phì trung tâm liên quan mật thiết với lượng mỡ trong gan.[24] Mỡ trong tụy cũng có vai trò chủ đạo trong tiểu đường type 2 và chúng ta sẽ được thấy điều này trong chương 7.

Giờ ta đã biết về vai trò quan trọng của béo phì trung tâm, vậy thứ gì đã đưa lượng mỡ tích trữ này vào các cơ quan? Chẳng phải ca-lo mới là thứ đáng lưu tâm sao?

SAI LẦM VỀ CA-LO: KHÔNG CÓ MỐI QUAN HỆ NÀO GIỮA TIỂU ĐƯỜNG VÀ CA-LO

ĂN ÍT ĐI. Giảm ca-lo. Để ý khẩu phần ăn của bạn. Các khẩu hiệu này đã hình thành nên nền tảng của những lời khuyên giảm cân thông thường suốt 50 năm qua. Và sự lan rộng của đại dịch béo phì đã chứng tỏ rằng chúng chỉ là một thảm họa, có lẽ nó chỉ kém nghiêm trọng hơn thảm họa hạt nhân Chernobyl. Lời khuyên giảm ca-lo này dựa trên hiểu biết sai lầm về nguyên nhân gây tăng cân.

Thứ gì gây béo phì? Chúng ta chưa bao giờ dừng lại để xem xét câu hỏi cơ bản này vì tin rằng mình đã biết câu trả lời đầy đủ. Nó dường như quá hiển nhiên, phải không? Việc nạp quá nhiều ca-lo gây béo phì. Quá nhiều ca-lo nạp vào so với quá ít ca-lo được tiêu thụ đã dẫn đến sự tăng cân. Mô hình cân bằng năng lượng về béo phì như trên đã được in sâu vào tâm trí con người kể từ khi còn nhỏ.

Lượng mỡ tăng thêm = Ca-lo Vào – Ca-lo Ra.

Trong suốt 50 năm qua, lời khuyên giảm cân tốt nhất chủ yếu là giới hạn lượng ca-lo nạp vào. Cụ thể, chúng ta được bảo rằng nên giới hạn lượng chất béo chứa rất nhiều ca-lo trong chế độ ăn. Điều này đồng nghĩa với việc cắt giảm các loại thực phẩm giàu chất béo, chẳng hạn như thịt, bơ, phô mai và các loại hạt, nhằm giảm lượng ca-lo nạp vào và qua đó giảm cân nặng. Chúng ta đã tạo ra những hướng dẫn về thực phẩm và các loại tháp thực phẩm để truyền bá tôn giáo ít-ca-lo hoàn toàn mới này cho trẻ em. Chúng ta tuyên bố: “Giảm ca-lo.” Chúng ta hô hào rằng: “Ăn ít đi, vận động nhiều lên.”

Các nhãn dinh dưỡng bắt buộc phải ghi hàm lượng ca-lo. Các chương trình và ứng dụng được tạo ra để đếm ca-lo. Chúng ta đã sáng chế ra các thiết bị nhỏ, chẳng hạn như Fitbits, để đo chính xác mình đã đốt bao nhiêu ca-lo. Vận dụng toàn bộ kỹ năng, tập trung như một tia laser và bền bỉ như một chú rùa băng qua đường, chúng ta tìm cách cắt giảm ca-lo.

Kết quả là gì? Vấn đề béo phì có tan dần đi như thể làn sương sớm vào một ngày hè nóng nực hay không? Câu trả lời ngắn gọn: Không. Tiền đề cơ bản, được hiểu ngầm của mô hình này, là việc tạo ra năng lượng (ca-lo vào), tiêu thụ năng lượng (ca-lo ra) và tăng mỡ là các biến số độc lập hoàn toàn nằm dưới sự kiểm soát có ý thức của chúng ta. Nó giả định rằng số ca-lo dùng để vận hành

cơ thể con người thường ổn định và bất biến. Nhưng điều này không hề đúng.

Sự thật là cơ thể có thể điều chỉnh tỷ lệ trao đổi chất cơ bản (BMR)– phần năng lượng cần thiết để giữ tim bơm máu, phổi hô hấp, thận và gan thải độc, não bộ suy nghĩ, cơ thể tạo nhiệt... – tăng hoặc giảm tới 40%. Khi bạn ăn ít ca-lo, cơ thể sẽ vận hành chậm lại để sử dụng ít ca-lo hơn, *tức là bạn sẽ không giảm được cân*.

Mô hình này cũng hoàn toàn bỏ qua hệ thống hormone chồng chéo có tác dụng phát tín hiệu đói và no. Tức là chúng ta có thể lựa chọn ăn thứ gì và ăn khi nào, nhưng không thể quyết định việc *cảm thấy* đỡ đói hơn, hoặc khi nào thì đốt ca-lo dưới dạng thân nhiệt và khi nào thì tích trữ chúng dưới dạng mỡ. Các hormone là thứ đưa ra những quyết định này. Kết quả từ lời khuyên "giảm ca-lo là chủ yếu" khó có thể tệ hơn. Cơn bão béo phì và tiểu đường type 2 khởi phát từ cuối những năm 1970 tới ngày nay, khoảng 40 năm sau đó, đã trở thành cơn siêu bão cấp độ 5 đe dọa nhấn chìm toàn bộ thế giới trong ốm yếu và tàn tật.

Chỉ có hai khả năng giải thích được béo phì đã lan nhanh bằng cách nào ngay khi đối diện với lời khuyên "hữu hiệu" rằng nên giảm chất béo và ca-lo: đầu tiên, có thể lời khuyên này là đúng nhưng con người không tuân thủ nó; thứ hai, có lẽ chỉ đơn giản là lời khuyên này hoàn toàn sai.

Ý tưởng rằng tinh thần thì mong muốn nhưng thân thể thì yếu đuối – có mong muốn nhưng không có nghị lực – nghe cũng lố bịch như việc mong đợi một người đang chết đuối bật cười.

Phải chăng toàn bộ đại dịch béo phì chỉ là sự thiếu ý chí xảy ra cùng lúc, thống nhất trên toàn cầu? Thế giới thậm chí còn chưa thống nhất được nên lái xe bên phải hay bên trái, ấy vậy mà chúng ta đều nhất trí, mà không cần thảo luận, rằng sẽ ăn nhiều hơn và vận động ít đi để trở nên béo một cách không mong muốn ư? Lời giải thích này chỉ là sự lặp lại của trò chơi có tên là "đổ lỗi cho nạn nhân". Nó chuyển trách nhiệm từ bên đưa ra lời khuyên (lời khuyên rất tệ) sang bên nhận lời khuyên (lời khuyên đúng nhưng bạn không tuân thủ nó).

Bằng cách tuyên bố rằng lời khuyên giảm ca-lo chưa được kiểm chứng khoa học là hoàn hảo, các bác sĩ và nhà dinh dưỡng học đã tiện đường trút bỏ lỗi lầm từ bản thân họ sang cho bạn. Đó không phải là lỗi *của họ*. Đó là lỗi *của bạn*. Lời khuyên *của họ* là đúng đắn. *Bạn* đã không tuân thủ nó. Chẳng trách họ thích trò chơi này đến

vậy. Việc thú nhận rằng giả thuyết béo phì quý giá của họ hoàn toàn sai là một một điều vô cùng khó khăn về mặt tâm lý. Mặc dù vậy, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy rằng phương pháp giảm ca-lo mới mẻ này hữu dụng không khác gì một chiếc lược đối với một người hói.

Hành động vì sức khỏe của phụ nữ[25] là nghiên cứu về dinh dưỡng quan trọng và có tham vọng lớn nhất từng được thực hiện. Thử nghiệm ngẫu nhiên này có sự tham gia của gần 50.000 phụ nữ. Nó đánh giá cách tiếp cận ít chất béo, ít ca-lo trong việc giảm cân. Mặc dù nó không phải là thử nghiệm chuyên sâu về giảm cân nhưng một nhóm phụ nữ đã được tư vấn chuyên sâu nhằm khuyến khích giảm 342 ca-lo nạp hằng ngày và tăng 10% mức độ tập thể dục. Thông qua việc đếm ca-lo, họ kỳ vọng rằng nhóm này sẽ giảm được khoảng 14 kg mỗi năm.

Khi kết quả cuối cùng được thống kê vào năm 1997, họ chỉ nhận được sự thất vọng khủng khiếp. Mặc dù có sự tuân thủ tốt, hơn bảy năm đếm ca-lo gần như không giúp giảm chút cân nào. Thậm chí là nửa cân cũng không. Nghiên cứu này là một sự chỉ trích gây choáng váng nặng nề dành cho giả thuyết ca-lo về béo phì. Giảm ca-lo không dẫn đến giảm cân.

Có hai lựa chọn tại thời điểm đó. Đầu tiên, chúng ta có thể tôn trọng các bằng chứng khoa học đắt giá, khó khăn lắm mới đạt được để nghĩ về một giả thuyết đúng đắn, chắc chắn hơn về béo phì. Hoặc, chúng ta có thể chỉ cần giữ lại những quan niệm và thiên kiến sẵn có, tiện lợi rồi bỏ qua phần khoa học. Lựa chọn thứ hai không cần nhiều công sức cũng như ý tưởng. Vậy là người ta đa phần đã bỏ qua nghiên cứu mang tính đột phá này và lãng quên nó theo "dòng lịch sử của ngành dinh dưỡng". Kể từ đó, chúng ta đã tốn tiền vô ích, còn đại dịch kép béo phì và tiểu đường đã bùng nổ.

Các nghiên cứu trong thực tế[26] chỉ càng xác nhận thêm sự thất bại đau đớn này. Lời khuyên giảm cân thông thường, rằng nên giảm hấp thụ ca-lo, có tỷ lệ thất bại khoảng 99,4%. Đối với béo phì độ III, tỷ lệ thất bại là 99,9%. Những số liệu thống kê này không gây ngạc nhiên cho bất kỳ ai làm trong ngành công nghiệp ăn kiêng hoặc bất cứ ai đã từng cố gắng giảm cân.

Học thuyết Ca-lo Vào, Ca-lo Ra đã được đón nhận rộng rãi dựa trên cảm tính có vẻ đúng đắn của nó. Tuy nhiên, giống như một trái dưa đang mục rữa, khi đào qua lớp vỏ ngoài, phần ruột thối rữa sẽ lộ ra. Công thức đơn giản này chứa đầy những nhận định sai lầm.

Lỗi lầm quan trọng nhất là việc tin rằng tỷ lệ trao đổi chất cơ bản, hay Ca-lo Ra, luôn ở mức ổn định. Tuy nhiên, việc giảm 40% ca-lo nạp vào sẽ luôn được đáp lại bằng sự suy giảm 40% ở tỷ lệ trao đổi chất cơ bản. Kết quả cuối cùng là cân nặng không hề giảm.

Một nhận định sai lầm khác là cân nặng có thể được kiểm soát bằng ý thức. Nhưng chẳng có hệ thống nào trong cơ thể con người vận hành như vậy. Tuyến giáp, tuyến cận giáp, thần kinh giao cảm, thần kinh phó giao cảm, hệ hô hấp, hệ tuần hoàn, gan, thận, hệ tiêu hóa và tuyến thượng thận đều được kiểm soát chặt chẽ bởi các hormone. Cân nặng và lượng mỡ trong cơ thể cũng vậy. Trên thực tế, cơ thể chúng ta chứa nhiều hệ thống chồng chéo liên quan đến việc kiểm soát cân nặng. Mỡ, một trong những nhân tố quan trọng nhất của việc sống sót nơi hoang dã, không hề được giao phó cho sự thất thường của những thứ chúng ta quyết định cho vào miệng.

HORMONE: THỰC PHẨM, CÂN NẶNG VÀ TIỂU ĐƯỜNG

CÁC HORMONE kiểm soát cơn đói, báo hiệu cho cơ thể chúng ta biết khi nào ăn và khi nào dừng. Ghrelin là một loại hormone mạnh mẽ gây ra cơn đói, còn cholecystokinin và peptide YY là các hormone cho chúng ta biết khi nào no và nên dừng ăn. Hãy tưởng tượng bạn có thể ăn thỏa sức ở một bữa buffet. Bạn đã lấy rất nhiều đĩa đồ ăn đầy ắp và hiện đang no quá cỡ, đến mức 110% so với bình thường.

Liệu bạn có thể ăn thêm vài miếng sườn heo nữa không? Chỉ riêng việc nghĩ đến điều đó cũng có thể làm bạn thấy buồn nôn. Ấy vậy mà mới vài phút trước bạn vẫn vui vẻ ăn sạch mấy miếng sườn đó. Sự khác biệt nằm ở chỗ các hormone báo no đang gây ra một hiệu ứng mạnh mẽ để ngăn bạn ăn. Trái với nhiều quan niệm thông thường, chúng ta không tiếp tục ăn chỉ bởi vì dạ dày đã đầy thức ăn. Sự tiêu thụ ca-lo được kiểm soát chặt chẽ bởi nội tiết.

Tích tụ chất béo thực sự không phải là vấn đề dư thừa năng lượng. Nó là một vấn đề về sự *phân bố* năng lượng. Quá nhiều năng lượng được hướng đến việc sản sinh mỡ, thay vì gia tăng thân nhiệt hay hình thành mô xương mới. Sự tiêu hao năng lượng này được kiểm soát bởi nội tiết. Chừng nào niềm tin sai lầm rằng nạp thừa ca-lo dẫn đến béo phì vẫn còn tồn tại, chúng ta vẫn phải cam chịu thất bại khi cứ giảm ca-lo một cách vô ích.

Chúng ta không thể "quyết định" cảm thấy bớt đói hơn hay gia tăng tỷ lệ trao đổi chất cơ bản. Nếu chúng ta ăn ít ca-lo đi, cơ thể

chỉ cần bù đắp bằng việc giảm tỷ lệ trao đổi chất. Nếu ca-lo không phải nguyên nhân tiềm ẩn gây ra sự tăng cân, vậy thì việc giảm ca-lo sẽ không chắc chắn dẫn đến giảm cân. Nhân tố quan trọng nhất trong việc điều chỉnh sự tích tụ mỡ và tăng cân là việc kiểm soát các tín hiệu nội tiết chúng ta nhận được từ thực phẩm, chứ không phải là tổng số ca-lo chúng ta ăn vào.

Béo phì là sự mất cân bằng nội tiết chứ không phải mất cân bằng ca-lo. Vấn đề nội tiết trong việc tăng cân không mong muốn chủ yếu nằm ở sự dư thừa insulin. Vì vậy, tiểu đường type 2 cũng là một căn bệnh về sự mất cân bằng insulin thay vì mất cân bằng ca-lo.

5

Vai trò của Insulin trong việc tích trữ năng lượng

ĐÂY LÀ một sự thật đáng kinh ngạc: tôi có thể khiến bạn bị béo. Thực ra, tôi có thể khiến bất cứ ai trở nên béo. Bằng cách nào? Khá đơn giản, tôi chỉ cần kê insulin. Mặc dù insulin là một loại hormone tự nhiên nhưng sự dư thừa insulin gây tăng cân và béo phì.

Về cơ bản, hormone là những hóa chất truyền tin. Chúng được sản sinh bởi hệ nội tiết, một mạng lưới hạch ở khắp cơ thể để duy trì các chức năng riêng biệt. Tuyến yên có kích thước bằng hạt đậu trong não bộ thường được gọi là hạch chủ bởi vì nó sản sinh nhiều loại hormone khác nhau, có nhiệm vụ kiểm soát các quá trình trao đổi chất ở những bộ phận cơ thể khác nhau. Ví dụ, hạch chủ tiết ra hormone tăng trưởng, thứ phát tín hiệu tới phần còn lại của cơ thể, bao gồm các xương và cơ, để chúng lớn lên. Tuyến giáp hình con bướm ở cổ sản sinh hormone giáp trạng để truyền thông tin tới phần còn lại của cơ thể. Tín hiệu này có thể khiến tim đập nhanh hơn, hơi thở gấp hơn và tỷ lệ trao đổi chất cơ bản tăng lên. Tương tự, tuyến tụy sản sinh insulin, hormone truyền nhiều loại thông tin khác nhau, chủ yếu liên quan đến việc nạp và tích trữ năng lượng thực phẩm.

KHÁI NIỆM CƠ BẢN VỀ INSULIN

KHI CHÚNG TA ĂN, thực phẩm được phân giải bên trong dạ dày và ruột non để hấp thụ dễ dàng hơn. Mọi loại thực phẩm đều bao gồm ba thành phần cấu tạo chính, được gọi là các chất dinh dưỡng đa lượng: chất đạm, chất béo và carbohydrate. Chúng được hệ tiêu hóa xử lý theo những cách khác nhau. Chất đạm được phân giải thành các axit amin. Chất béo được phân giải thành các axit béo.

Carbohydrate, cấu thành từ các chuỗi đường, được phân giải thành những loại đường nhỏ hơn, bao gồm cả glucose. Chất dinh dưỡng vi lượng, đúng như cái tên nó ám chỉ, là các chất dinh dưỡng tốt cho sức khỏe với lượng cần thiết nhỏ hơn nhiều, chẳng hạn như vitamin và khoáng chất.

Một trong những vai trò của insulin là tạo điều kiện hấp thu glucose vào các tế bào để làm năng lượng, qua việc mở một kênh cho phép glucose đi vào. Hormone tìm ra tế bào mục tiêu của chúng bằng cách gắn vào các thụ thể trên bề mặt tế bào, giống như một chiếc chìa khóa gắn vào ổ khóa. Chỉ có hormone phù hợp mới có thể mở thụ thể và truyền thông tin. Insulin hoạt động như một chiếc chìa khóa, gắn khít vào ổ khóa trên tế bào để mở một cánh cổng cho glucose. Mọi tế bào trong cơ thể đều có thể sử dụng glucose làm năng lượng. Không có insulin, glucose lưu thông trong máu không thể dễ dàng đi vào tế bào.

Ở tiểu đường type 1, các tế bào tiết insulin bị phá hủy bởi hiện tượng tự miễn dịch, dẫn đến mức insulin thấp bất thường. Không có chìa khóa để mở cổng, glucose không thể đi vào để cung cấp năng lượng cho tế bào và tích tụ trong máu, ngay cả khi các tế bào đang phải đối mặt với nạn đói. Kết quả là bệnh nhân tiếp tục giảm cân, dù cho họ có ăn nhiều đến đâu, bởi vì họ không thể sử dụng năng lượng thực phẩm sẵn có đúng cách. Do không được sử dụng nên sau cùng, glucose sẽ được bài tiết trong nước tiểu, ngay cả khi bệnh nhân đang ngày càng trở nên ốm yếu. Nếu không được điều trị, tiểu đường type 1 thường sẽ gây tử vong.

Khi những người không bị tiểu đường type 1 nạp thực phẩm, mức insulin sẽ tăng và glucose đi vào tế bào, giúp đạt mức nhu cầu năng lượng tức thì. Phần năng lượng thực phẩm dư thừa sẽ được tích trữ lại để sử dụng sau. Một vài loại carbohydrate, cụ thể là đường và ngũ cốc tinh chế, nhanh chóng làm tăng mức đường huyết, qua đó kích thích giải phóng insulin. Chất đạm từ thực phẩm cũng làm tăng mức insulin, nhưng không làm tăng đường huyết, bằng cách làm tăng đồng thời các hormone khác, chẳng hạn như glucagon và incretin. Chất béo từ thực phẩm chỉ làm tăng rất ít mức đường huyết và insulin.

Một vai trò chủ chốt khác của insulin là báo hiệu cho gan về sự xuất hiện của các chất dinh dưỡng. Dòng máu trong ruột, còn được gọi là tuần hoàn cửa, trực tiếp chuyển các axit amin và đường tới gan để xử lý. Mặt khác, các axit béo được hấp thụ trực tiếp và không đi qua gan trước khi vào dòng máu thông thường. Do gan không cần xử lý nên tín hiệu insulin là không cần thiết và

mức insulin gần như không thay đổi bởi chất béo từ thực phẩm.

Một khi nhu cầu năng lượng tức thì được đáp ứng, insulin phát tín hiệu tích trữ năng lượng thực phẩm để sử dụng sau. Cơ thể con người sử dụng carbohydrate từ thực phẩm để cung cấp năng lượng cho các cơ đang hoạt động và hệ thần kinh trung ương, tuy nhiên phần dư thừa cũng cung cấp glucose cho gan. Các axit amin được sử dụng để sản sinh chất đạm, chẳng hạn như cơ, da và các mô liên kết, nhưng gan lại chuyển hóa phần dư thừa thành glucose, bởi vì các axit amin không thể được tích trữ trực tiếp.

Năng lượng thực phẩm được tích trữ ở hai dạng: glycogen và mỡ. Lượng glucose dư thừa, dù cho có nguồn gốc từ đạm hay carbohydrate, được xâu lại thành các chuỗi dài để hình thành phân tử glycogen, thứ được tích trữ trong gan. Nó có thể dễ dàng được chuyển hóa thành glucose hoặc ngược lại và được giải phóng vào dòng máu để được sử dụng bởi bất kỳ tế bào nào trong cơ thể. Các cơ xương cũng tích trữ glycogen của riêng mình nhưng chỉ có tế bào cơ đang tích trữ glycogen mới có thể sử dụng nó làm năng lượng.

Gan chỉ có thể tích trữ một lượng glycogen có hạn. Khi đã đầy, lượng glucose dư thừa được biến thành mỡ bởi quá trình "de novo lipogenesis" (DNL). *De novo* nghĩa là "mới" còn *lipogenesis* tương đương "tạo chất béo", suy ra cụm từ này có nghĩa là "tân tạo chất béo". Insulin kích hoạt gan để biến glucose dư thừa thành mỡ mới dưới dạng các phân tử triglyceride. Phần mỡ mới tạo được xuất ra khỏi gan, chuyển đến tích trữ trong các tế bào mỡ nhằm cung cấp năng lượng cho cơ thể khi cần thiết. Về bản chất, cơ thể tích trữ năng lượng thực phẩm dư thừa ở dạng đường (glycogen) hoặc mỡ. Insulin là tín hiệu để dừng đốt đường và mỡ, rồi chuyển sang tích trữ chúng.

Quá trình bình thường này xảy ra khi chúng ta ngừng ăn (và bắt đầu nhịn ăn), đó cũng là lúc cơ thể cần nguồn năng lượng này. Mặc dù từ "nhịn ăn" mô tả giai đoạn chúng ta cố ý hạn chế một số loại thực phẩm nhất định hay kiêng ăn hoàn toàn, chẳng hạn như trước khi thực hiện một quy trình y tế hay tuân theo một ngày lễ tôn giáo, nhưng thực ra từ này có thể được dùng để chỉ bất kỳ giai đoạn nào giữa các bữa ăn chính hay ăn vặt, khi chúng ta không ăn gì. Trong các giai đoạn nhịn ăn, cơ thể chúng ta phụ thuộc vào năng lượng đã tích trữ, qua việc phân giải glycogen và mỡ.

Hình 5.1. Tích trữ năng lượng thực phẩm dưới dạng đường hay mỡ

Vài tiếng sau bữa chính, mức đường huyết và insulin giảm. Để cung cấp năng lượng, gan bắt đầu phân giải glycogen đã tích trữ thành các phân tử glucose và giải phóng chúng vào vòng tuần hoàn máu. Đây đơn thuần đảo ngược quá trình tích trữ glycogen. Điều này xảy ra vào hầu hết các đêm, nếu như bạn không ăn khuya.

Glycogen rất sẵn có nhưng nguồn cung của nó bị hạn chế. Trong chu kỳ nhịn ăn ngắn hạn (từ 24 đến 36 tiếng), glycogen sẽ cung cấp toàn bộ lượng glucose cần thiết để cơ thể hoạt động bình thường. Trong chu kỳ nhịn ăn kéo dài, gan sẽ sản sinh glucose mới từ phần mỡ đã tích trữ. Quá trình này được gọi là *sự tân tạo đường*. Về bản chất, mỡ được đốt cháy để giải phóng năng lượng, chính là đảo ngược của quá trình tích trữ mỡ.

Hình 5.2. Tân tạo đường: sự đảo ngược của quá trình tích trữ glycogen

Quá trình tích trữ và giải phóng năng lượng xảy ra hằng ngày. Thông thường, hệ thống cân bằng với thiết kế khéo léo này được kiểm soát tốt. Chúng ta ăn, insulin tăng, rồi cơ thể tích trữ năng lượng dưới dạng glycogen và mỡ. Chúng ta nhịn ăn, insulin giảm, cơ thể sử dụng phần glycogen và mỡ đã tích trữ. Miễn là việc ăn (với mức insulin cao) cân bằng với việc nhịn ăn (mức insulin thấp), chúng ta sẽ không tích thừa mỡ.

Insulin có vai trò khác trong sự tích trữ. Khi gan đã đầy glycogen, sẽ không còn chỗ trống cho phần mỡ được tạo mới từ DNL. Các phân tử triglyceride kết hợp với lipoprotein, loại đạm đặc biệt được tạo ra trong gan và xuất vào máu dưới dạng lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL). Insulin kích hoạt hormone lipoprotein lipase (LPL), báo hiệu cho tế bào mỡ ngoại vi, gọi là mô mỡ, để loại bỏ các triglyceride ra khỏi máu nhằm tích trữ lâu dài. Theo cách

này, lượng carbohydrate và đạm dư thừa có thể được tích trữ ngoại vi dài hạn dưới dạng mỡ.

Insulin thừa thúc đẩy tích lũy mỡ và béo phì. Bằng cách nào? Nếu các giai đoạn ăn của chúng ta chiếm ưu thế so với các giai đoạn nhịn ăn, vậy thì sự nổi trội của insulin diễn ra sau đó sẽ dẫn đến tích lũy mỡ. Quá nhiều insulin sẽ báo hiệu cho gan tiếp tục nhận thêm glucose, dẫn đến việc có thêm nhiều mỡ mới được sản sinh qua DNL. Thông thường, nếu các giai đoạn với mức insulin cao (ăn) xen kẽ với các giai đoạn với mức insulin thấp (nhịn ăn), cân nặng sẽ ổn định. Nếu mức insulin cao được duy trì, cơ thể thường xuyên nhận được tín hiệu tích trữ năng lượng thực phẩm dưới dạng mỡ.

INSULIN: NGUYÊN NHÂN CỦA TĂNG CÂN VÀ BÉO PHÌ

INSULIN ĐƯỢC CHỈ ĐỊNH để hạ đường huyết ở cả tiểu đường type 1 lẫn type 2. Gần như mọi bệnh nhân dùng insulin và mọi bác sĩ kê insulin đều biết rõ rằng tăng cân là tác dụng phụ chủ yếu. Đây là chứng cứ đanh thép cho thấy gia tăng insulin trong máu trực tiếp gây tăng cân. Tuy nhiên, chúng ta cũng có những chứng cứ vững chắc khác.

U tụy nội tiết là một dạng khối u hiếm liên tục tiết ra lượng insulin rất lớn. Chúng gây ra mức đường huyết thấp và sự tăng cân không ngừng, thêm một lần nữa nhấn mạnh sức ảnh hưởng của insulin. Phẫu thuật loại bỏ các khối u này dẫn đến việc giảm cân. Tương tự, sulfonylurea là nhóm thuốc tiểu đường kích thích cơ thể tự sản sinh thêm insulin. Đi kèm với sự kích thích insulin, tăng cân là tác dụng phụ chủ yếu. Mặc dù nhóm thuốc thiazolidinedione (TZD), được dùng để điều trị tiểu đường type 2, không làm tăng mức insulin, nhưng nó làm tăng tác động của insulin. Kết quả là gì? Mức đường huyết giảm nhưng cân nặng lại tăng.

Tuy nhiên, tăng cân không phải là một hậu quả không thể tránh khỏi của việc điều trị tiểu đường. Hiện tại, metformin là loại thuốc được kê nhiều nhất trên toàn thế giới dành cho tiểu đường type 2. Thay vì làm tăng insulin, nó ngăn chặn sự sản sinh glucose (quá trình tân tạo đường) của gan và qua đó làm giảm mức đường huyết. Nó đã điều trị thành công tiểu đường type 2 mà không làm tăng insulin và do đó không gây tăng cân.

Mức insulin cao gây tăng cân, vậy mức insulin thấp sẽ khiến sụt cân. Hãy nhớ, các bệnh nhân bị tiểu đường type 1 không được

chữa trị đều có mức insulin thấp theo dạng bệnh lý và cho dù có ăn bao nhiêu ca-lo, họ cũng không thể tăng cân. Nếu không có mức insulin bình thường, các bệnh nhân này không thể sử dụng hay tích trữ năng lượng thực phẩm đúng cách và nếu không được điều trị, cơ thể họ sẽ gầy mòn dần và tử vong. Nếu được sử dụng insulin thay thế, các bệnh nhân này sẽ lại tăng cân.

Sự gia tăng insulin gây tăng cân. Sự suy giảm insulin gây giảm cân. Đó không chỉ là mối tương quan mà còn là các yếu tố nhân quả trực tiếp. Các hormone của con người, chủ yếu là insulin, là yếu tố quan trọng nhất quyết định cân nặng và lượng mỡ trong cơ thể chúng ta. *Hãy nhớ, béo phì là sự mất cân bằng nội tiết chứ không phải mất cân bằng ca-lo.*

GIẢ THUYẾT CARBOHYDRATE-INSULIN

SỰ GIA TĂNG insulin trong máu gây béo phì. Đây là một điểm rất quan trọng bởi vì nó lập tức chỉ ra điều trị béo phì thành công phụ thuộc vào việc hạ mức insulin. Các loại carbohydrate tinh chế, đã chế biến – đường, bột mì, bánh mì, mì Ý, bánh bông lan, donut, gạo và khoai tây – là những thứ được biết đến với khả năng làm tăng mức đường huyết và sự sản sinh insulin. Nếu những carbohydrate tinh chế này là nguyên nhân chủ đạo làm gia tăng insulin trong máu, chúng cũng chính là nguyên nhân gây tăng cân. Lý thuyết này về béo phì còn được biết đến với cái tên giả thuyết carbohydrate-insulin. Nó hình thành nền tảng vững chắc cho nhiều chế độ ăn ít carbohydrate, chẳng hạn như chế độ ăn Atkins. Bằng cách loại bỏ nhiều carbohydrate "gây béo", chúng ta sẽ giảm được mức insulin và ngăn chặn việc tăng cân.

Hình 5.3. Béo phì do hormone I: Gia tăng insulin trong máu gây ra béo phì

Khi đọc đến các chương tiếp theo, hãy theo dõi sự phát triển của sơ đồ "Béo phì do hormone" từ hình này cho đến các hình 5.4, 6.3, 7.2, 8.1, 9.1, 9.2, 9.3 và 9.4. Khi được xem theo thứ tự, các sơ đồ này thể hiện sự hình thành của hội chứng chuyển hóa qua thời gian.

Chế độ ăn kiêng ít carbohydrate bắt nguồn từ giữa thế kỷ 19. Vào

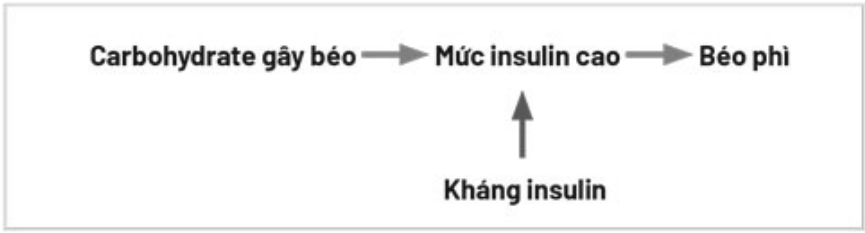
năm 1863, William Banting (1796-1878), người làm dịch vụ tang lễ quốc tịch Anh, đã xuất bản cuốn sách nhỏ *Bức thư về sự béo, gửi đến công chúng*,[1] thường được coi là bản hướng dẫn về chế độ ăn đầu tiên trên thế giới. Với cân nặng 91,6 kg, Banting đã cố gắng giảm cân bằng cách ăn ít đi và tập thể dục nhiều hơn. Tuy nhiên, giống như những người ăn kiêng ngày nay, ông đã không thành công.

Theo lời khuyên từ bác sĩ phẫu thuật của mình, Banting đã thử một phương pháp mới. Khi cố gắng tránh bánh mì, sữa, bia, đồ ngọt và khoai tây, những thứ từng chiếm một phần lớn chế độ ăn của mình, ông đã giảm được cân và duy trì được mức cân nặng sau khi giảm. Phần lớn thời gian của thế kỷ tiếp theo, các chế độ ăn ít carbohydrate tinh chế được chấp nhận là một phương pháp điều trị béo phì tiêu chuẩn.

Mặc dù các phương pháp ít carbohydrate đã thu được nhiều thành công nhưng giả thuyết carbohydrate-insulin vẫn chưa hoàn thiện. Mặc dù carbohydrate tinh chế chắc chắn là một nhân tố góp phần quan trọng làm gia tăng insulin trong máu, nó không phải là nhân tố *duy nhất*. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng quan trọng khác. Một trong số đó là sự kháng insulin.

Như chúng ta đã thấy, insulin hoạt động như một chiếc chìa khóa để mở cánh cổng cho glucose đi vào tế bào. Nhưng đôi lúc, trong trạng thái kháng insulin, mức insulin thông thường là không đủ và glucose tích tụ trong máu vì không thể đi vào các tế bào. Để bù đắp, cơ thể sản sinh nhiều insulin hơn để vượt qua sự kháng này, ép glucose trong máu đi vào bên trong. Tác động của nó là đưa mức đường huyết trở lại bình thường nhưng cái giá phải trả là sự gia tăng insulin trong máu. Chúng ta vô cùng quan tâm đến kháng insulin bởi vì sự gia tăng insulin trong máu do bù đắp là yếu tố thúc đẩy sự tăng cân nói chung. Nhưng đây là câu hỏi đáng giá triệu đô: Sự kháng insulin đã hình thành như thế nào ngay từ ban đầu?

Hình 5.4. Béo phì do hormone II: kháng insulin làm gia tăng insulin trong máu


Carbohydrate gây béo
Mức insulin cao
Béo phì
Kháng insulin

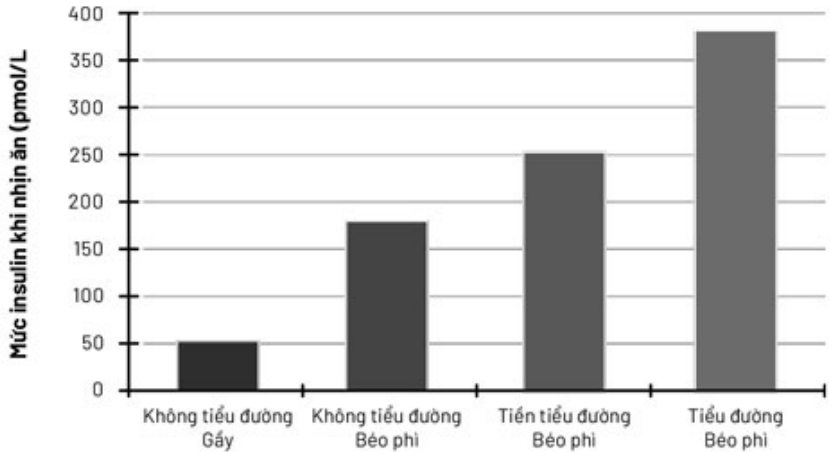
6

Kháng Insulin: Hiện tượng đầy tràn

BÉO PHÌ thường xuất hiện trước chẩn đoán tiểu đường type 2 khoảng một thập kỷ hoặc hơn. Các bệnh nhân béo phì nhưng không bị tiểu đường thường có sự kháng insulin gia tăng đáng kể so với các bệnh nhân gầy. Mức insulin khi nhịn ăn, chỉ số thể hiện lượng insulin trong máu, cũng như phản ánh sự kháng insulin tiềm ẩn, sẽ gia tăng khi tình trạng bệnh tiến triển từ béo phì, tiền tiểu đường đến tiểu đường type 2 (Hình 6.1).[1]

Điều này cho thấy rằng béo phì có thể là nguyên nhân gốc rễ của sự gia tăng kháng insulin. Nhưng mặc dù đã tiêu tốn hàng triệu đô la và thực hiện các nghiên cứu chuyên sâu trong hàng thập kỷ về hormone trung gian giữa béo phì và sự kháng insulin, người ta vẫn chưa tìm ra được mối liên kết nhân quả nào. Sau cùng, nếu béo phì gây ra kháng insulin thì tại sao các bệnh nhân có cân nặng bình thường lại mắc tiểu đường type 2? Và tại sao nhiều người béo phì lại *không* mắc tiểu đường type 2?

Hình 6.1. Những thay đổi về mức insulin khi béo phì tiến triển thành tiểu đường type 2[2]



Ý tưởng ngược lại cho rằng kháng insulin gây ra béo phì là không hợp lý bởi vì tình trạng béo phì thường xảy ra trước khi kháng insulin. Khả năng duy nhất còn lại là có một nhân tố X nào đó là nguyên nhân tiềm ẩn của cả béo phì lẫn sự kháng insulin. Mối liên kết, như chúng ta sẽ thấy, là quá nhiều insulin. Nhân tố X đó là sự gia tăng insulin trong máu.

Hình 6.2. sự gia tăng insulin trong máu: Nhân tố X gây ra cả béo phì lẫn kháng insulin

ĐỀ KHÁNG LÀ MỘT CƠ CHẾ BẢO VỆ

CƠ THỂ NGƯỜI tuân theo nguyên tắc sinh học cơ bản của sự cân bằng nội môi. Nếu mọi thay đổi thiên về một hướng, cơ thể phản ứng theo hướng ngược lại để cố gắng trở về trạng thái ban đầu. Ví dụ, nếu bị lạnh quá mức, cơ thể thích nghi bằng cách rùng mình để tạo thêm thân nhiệt. Nếu bị nóng quá mức, cơ thể đổ mồ hôi để tự làm mát. Khả năng thích nghi là điều kiện tiên quyết để sinh tồn. Nhìn chung, điều này đúng đối với mọi hệ sinh học.

Đề kháng chỉ là một từ khác để chỉ khả năng thích nghi này. Cơ thể chống lại sự thay đổi vượt khỏi ngưỡng tối ưu của nó bằng cách thích nghi. Sự phơi nhiễm tạo ra sự đề kháng. Bất cứ tác nhân nào có mức độ quá cao và kéo dài đều kích thích sự đề kháng của cơ thể. Đây là một hiện tượng bình thường. Hãy xem xét trường hợp sau.

Laura mới chỉ 25 tuổi lúc được chẩn đoán u tụy nội tiết,[3] loại u hiếm gặp tiết ra lượng insulin lớn bất thường khi không mắc bất kỳ căn bệnh đáng kể nào khác. Căn bệnh này ép glucose vào tế bào, liên tục gây ra sự hạ đường huyết. Kết quả là Laura thường xuyên bị đói. Cô sớm bắt đầu tăng cân vì insulin là nhân tố chính thúc đẩy sự béo phì.[4] Mức đường huyết của cô quá thấp để duy trì chức năng não bộ, dẫn đến những vấn đề về sự tập trung và khả năng phối hợp. Một đêm nọ, khi đang lái xe, cô đã mất kiểm soát bàn chân và phải rất may mắn mới tránh được một tai nạn trong gang tấc. Cô đã trải qua một cơn động kinh liên quan đến hạ đường huyết.

Triệu chứng của Laura có vẻ trầm trọng nhưng chúng có thể sẽ trở nên tệ hơn nhiều nếu cơ thể cô không được tự bảo vệ. Khi mức insulin của cô tăng lên, sự kháng insulin cũng tiếp bước tăng theo. Nếu kháng insulin không xảy ra, mức insulin cao sẽ nhanh chóng dẫn đến mức đường huyết vô cùng thấp và gây tử vong. Do cơ thể không muốn chết (và chúng ta cũng vậy), nó tự bảo vệ bản thân bằng cách phát triển sự kháng insulin, thể hiện nguyên tắc cân bằng nội môi. Sự kháng được hình thành tự nhiên để chống lại mức insulin cao bất thường. *Insulin gây ra sự kháng insulin*. May thay, bác sĩ chẩn đoán chính xác căn bệnh và cô được điều trị bằng phẫu thuật. Khi khối u đã bị loại bỏ, sự kháng insulin giảm đáng kể, cũng như các chứng bệnh có liên quan.[5]

Làm giảm mức insulin cao cũng làm giảm kháng insulin. Phơi nhiễm tạo ra đề kháng. Loại bỏ sự kích thích cũng sẽ loại bỏ đề kháng. Căn bệnh hiếm gặp này cung cấp cho con người một đầu mối quan trọng trong việc tìm hiểu nguyên nhân gây ra kháng insulin.

SỰ KHÁNG HOẠT ĐỘNG RA SAO

CÂN BẰNG NỘI MÔI quá đỗi quan trọng đối với sự sinh tồn, tới mức cơ thể sẽ tìm nhiều cách khác nhau để tạo thành đề kháng. Sự sinh tồn phụ thuộc vào điều đó. Chúng ta hãy xem một vài cơ chế kháng khác nhau.

Kháng tiếng ồn

LẦN ĐẦU TIÊN bạn hét lên với ai đó, họ lập tức lùi lại và chú ý đến bạn. Mặc dù vậy, việc la hét không ngừng sẽ sớm mất đi hiệu lực. Về bản chất, họ đã hình thành sự kháng. *Phơi nhiễm tạo ra đề kháng.*

Loại bỏ kích thích sẽ loại bỏ đề kháng. Chuyện gì xảy ra khi sự la hét dừng lại? Nếu cậu bé chăn cừu ngừng la hét về sự xuất hiện của con sói trong vòng một tháng, dân làng sẽ lắng nghe trở lại. Sự im lặng kéo dài này đã đảo ngược đề kháng. Lần tiếp theo cậu bé la lên là có sói, lời cảnh báo này sẽ có hiệu quả tức thì.

Bạn đã bao giờ quan sát một em bé ngủ trong một sân bay đông đúc, ồn ào chưa? Tiếng ồn xung quanh rất lớn nhưng nó diễn ra liên tục và bé vẫn ngủ ngon, bởi vì bé đã kháng lại tiếng ồn. Nhưng khi ngủ trong một ngôi nhà yên tĩnh, em bé đó lại có thể thức giấc chỉ bởi một tiếng cót két rất khẽ của sàn nhà. Mặc dù tiếng ồn không lớn nhưng nó rất nổi bật, bởi vì em bé không có sự đề kháng. Em bé lập tức òa khóc tỉnh giấc khiến cha mẹ phiền lòng.

Kháng kháng sinh

KHI CÁC LOẠI kháng sinh mới được ra mắt, chúng xóa sổ hầu như mọi loại vi khuẩn mà chúng được thiết kế để tiêu diệt. Qua thời gian, phần lớn các loại vi khuẩn phát triển khả năng sống sót trước liều lượng cao của các loại kháng sinh này, qua đó biến chúng thành các "siêu vi khuẩn" kháng thuốc. Khi các siêu vi khuẩn nhân lên và trở nên phổ biến hơn, thuốc kháng sinh sẽ mất hiệu quả. Đây là một vấn đề lớn và ngày càng trở nên nghiêm trọng hơn ở nhiều bệnh viện tại khu vực đô thị trên khắp thế giới. Từng loại kháng sinh đã mất đi hiệu lực do sự đề kháng.

Kháng kháng sinh không phải là một hiện tượng mới. Nhà sinh vật học Scotland, Alexander Fleming, đã phát hiện ra penicillin vào năm 1928. Quá trình sản xuất hàng loạt đã bắt đầu vào năm 1942, được tài trợ bởi chính phủ Mỹ và Anh, để sử dụng trong Thế chiến thứ hai. Trong bài diễn thuyết Nobel năm 1945 có tên "Penicillin", Fleming đã dự đoán chính xác về sự đề kháng trước khi những ca đầu tiên được báo cáo.

Bác sĩ Fleming có thể dự đoán diễn biến này một cách tự tin đến vậy bằng cách nào? Ông thấu hiểu nguyên lý sinh học cơ bản của sự cân bằng nội môi. Một hệ sinh học bị xáo trộn tìm cách trở lại

trạng thái ban đầu của mình. Khi chúng ta sử dụng kháng sinh ngày càng nhiều, các sinh vật kháng nó sẽ được chọn lọc tự nhiên để tồn tại và sinh sôi. Sau cùng, các sinh vật có sức đề kháng này lấn át hoàn toàn, khiến kháng sinh trở nên vô dụng. Mức độ sử dụng kháng sinh cao, liên tục sẽ gây ra sự kháng kháng sinh. *Phơi nhiễm tạo ra đề kháng*.

Loại bỏ kích thích sẽ loại bỏ đề kháng. Không may thay, phản ứng tự nhiên của nhiều bác sĩ lại là điều ngược lại: kê thêm kháng sinh để vượt qua đề kháng, một hành động phản tác dụng và tạo ra thêm đề kháng. Phòng ngừa kháng kháng sinh tức là hạn chế nghiêm ngặt sử dụng chúng. Do đó, nhiều bệnh viện phát triển những chương trình quản lý nhằm bảo tồn hiệu lực của phần lớn các loại kháng sinh mạnh mẽ nhất bằng cách *chỉ* sử dụng chúng trong những tình huống đe dọa đến tính mạng. Giảm sự phơi nhiễm của vi khuẩn đối với kháng sinh sẽ tạo ra ít đề kháng hơn, qua đó cứu sống nhiều người.

Kháng virus

ĐỀ KHÁNG với các loại virus như bạch hầu, sởi, thủy đậu hay bại liệt đều phát triển từ chính sự nhiễm virus. Trước khi vắc-xin được phát triển, các "bữa tiệc" sởi hay đậu mùa thường xuyên được tổ chức, nơi những đứa trẻ chưa nhiễm bệnh sẽ chơi đùa với một đứa trẻ đã nhiễm virus để được phơi nhiễm có chủ đích. Đó không phải những bữa tiệc vui vẻ nhất nhưng việc bị nhiễm sởi một lần sẽ bảo vệ đứa trẻ cả đời. *Phơi nhiễm tạo ra đề kháng*.

Vắc-xin hoạt động dựa trên chính nguyên lý này. Edward Jenner, một bác sĩ trẻ làm việc ở vùng nông thôn nước Anh, đã nghe câu chuyện phổ biến về những cô gái vắt sữa bò có khả năng kháng virus đậu mùa chết chóc bởi họ đã nhiễm virus đậu mùa ở bò có mức độ gây bệnh nhẹ hơn. Vào năm 1796, ông đã lây đậu mùa ở bò có chủ đích cho một cậu bé và quan sát xem sau đó cậu được bảo vệ khỏi bệnh đậu mùa ở con người ra sao. Với việc tiêm vào cơ thể một loại virus đã chết hay bị suy yếu, chúng ta củng cố miễn dịch mà không bị mắc căn bệnh hoàn chỉnh. Nói cách khác, virus gây ra sự kháng virus.

Kháng chất kích thích

KHI MỘT LOẠI chất kích thích như cocaine được sử dụng lần đầu tiên, một phản ứng dữ dội sẽ xảy ra – đó là "cơn phê". Với mỗi lần sử dụng chất kích thích sau đó, cơn phê này dần ít dữ dội hơn. Những người nghiện chất kích thích có thể sẽ bắt đầu sử dụng

liều lượng ngày một lớn hơn để có được cơn phê như lúc ban đầu. Qua sự phơi nhiễm được lặp đi lặp lại trong thời gian dài, cơ thể hình thành đề kháng hiệu ứng của chất kích thích, đây là tình trạng nhờn thuốc. Người ta có thể thiết lập đề kháng với nhiều loại chất kích thích, bao gồm ma túy, cần sa, nicotine, caffeine, thức uống có cồn, các loại benzodiazepine (thuốc an thần) và nitroglycerin. Một lần nữa, *phơi nhiễm tạo ra đề kháng.*

Loại bỏ kích thích sẽ loại bỏ đề kháng. Để phục hồi sự nhạy cảm, chúng ta cần một khoảng thời gian ít sử dụng chất kích thích. Nếu bạn dừng uống rượu trong một năm, lần nhậu đầu tiên sau khoảng thời gian đó sẽ lại có tác động đầy đủ.

Những ví dụ này có điểm gì chung? Trong trường hợp về tiếng ồn, sự nhờn kích thích chính là cơ chế của đề kháng. Tai người phản ứng với những biến đổi thay vì chỉ bản thân tiếng ồn. Trong trường hợp về kháng sinh, sự chọn lọc tự nhiên các sinh vật có sức đề kháng chính là cơ chế. Các vi khuẩn thích nghi được với thuốc sẽ tồn tại và nhân lên. Trong trường hợp về virus, sự phát triển kháng thể là cơ chế kháng. Về việc kháng chất kích thích, hay còn gọi là giảm độ nhạy, sự suy giảm số lượng thụ thể ở tế bào chính là cơ chế. Mặc dù cơ chế ở mỗi trường hợp có thể khác nhau nhưng kết quả sau cùng luôn giống nhau. Đó là vấn đề. Sự cân bằng nội môi quá đỗi quan trọng đối với khả năng sinh tồn, tới mức các hệ sinh học sẽ luôn tìm được cách thức để tạo thành đề kháng. *Phơi nhiễm tạo ra đề kháng*.

Điều này cho chúng ta biết gì về kháng insulin? *Insulin gây ra kháng insulin.*

INSULIN TẠO RA KHÁNG INSULIN NHƯ THẾ NÀO

CÁC HORMONE, chẳng hạn như insulin, hoạt động giống chất kích thích về mặt đề kháng. Cả hai đều hoạt động theo các thụ thể trên bề mặt tế bào và cho thấy cùng một hiện tượng kháng. Phơi nhiễm quá mức và kéo dài với insulin – sự gia tăng insulin trong máu – gây ra kháng insulin. Chứng minh nó bằng thực nghiệm khá đơn giản. Hãy lấy một nhóm tình nguyện viên mạnh khỏe, cấp cho họ insulin liều cao và chứng kiến đề kháng hình thành.

Ở một nghiên cứu, việc truyền insulin liên tục trong 40 tiếng cho một nhóm người trẻ tuổi khỏe mạnh đã làm tăng 15% sự kháng insulin của họ.[6] Một thử nghiệm tương tự kéo dài 69 tiếng đã làm tăng 20-40% sự kháng insulin.[7] Ý nghĩa của những kết quả này thật đáng kinh ngạc. Việc cấp một lượng insulin bình thường

nhưng liên tục cho những người trẻ tuổi khỏe mạnh này đã khiến họ bị kháng insulin. *Insulin tạo nên kháng insulin.* Đúng vậy, tôi có thể khiến *bất kỳ ai* bị kháng insulin. Tất cả những gì tôi cần làm chỉ là cấp cho họ đủ lượng insulin.

Ở tiểu đường type 2, những liều insulin lớn sẽ làm gia tăng kháng insulin. Trong một nghiên cứu, các bệnh nhân vốn không dùng insulin đã được chuẩn độ tới một liều rất cao là 100 đơn vị insulin mỗi ngày.[8] Liều insulin càng cao thì sự kháng insulin ở họ càng lớn – một mối quan hệ nhân quả trực tiếp, không thể tách rời như hình với bóng. Ngay cả khi mức đường huyết đã được cải thiện, tình trạng tiểu đường vẫn trở nên tệ hơn. *Insulin gây ra kháng insulin.*

Tuy nhiên, *bản thân* mức hormone cao không thể gây ra đề kháng, bằng không chúng ta sẽ mau chóng phát triển mức kháng cao quá sức chịu đựng. Cơ thể con người đơn thuần chống lại sự kháng bằng việc tiết ra các hormone theo các đợt ngắn. Mức hormone cao được giải phóng tại những thời điểm nhất định để tạo ra một hiệu ứng nhất định. Sau đó, mức hormone mau chóng giảm và duy trì rất thấp. Đây là nhịp sinh học hằng ngày của cơ thể. Các chu kỳ với hormone thấp được kéo dài sẽ đảm bảo không tạo thành đề kháng.

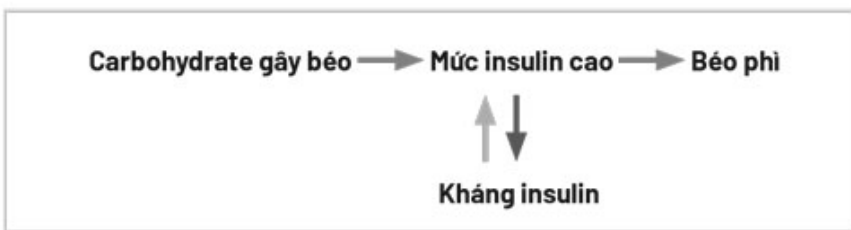
Ví dụ, hormone melatonin được tiết ra bởi tuyến tùng để điều chỉnh chu kỳ ngủ-thức của con người. Nó gần như không thể được phát hiện vào ban ngày, và chỉ sau khi đêm xuống mới tăng lên đến đỉnh vào thời điểm sáng sớm. Cortisol, được tiết ra bởi tuyến thượng thận để điều chỉnh sự căng thẳng, thường tăng mạnh ngay trước khi chúng ta thức dậy, sau đó giảm xuống mức thấp. Hormone tăng trưởng được tiết ra ở tuyến yên để giúp tái tạo các tế bào và chủ yếu được tiết ra trong giấc ngủ sâu rồi giảm xuống mức không thể phát hiện vào ban ngày. Hormone cận giáp điều chỉnh sự chuyển hóa ở xương và đạt đỉnh vào sáng sớm. Việc giải phóng theo chu kỳ của các hormone này cũng như nhiều loại khác là điều cần thiết trong việc ngăn cản sự đề kháng.

Mức hormone thường rất thấp. Thỉnh thoảng xuất hiện đợt trào dâng ngắn của một loại hormone nhất định, thường được kích hoạt bởi nhịp sinh học, để tạo hiệu ứng tối đa. Sau khi nó qua đi, hormone đó lại trở về mức vô cùng thấp. Đợt trào dâng ngắn kết thúc trước khi đề kháng có cơ hội phát triển. Cơ thể không hề liên tục lớn tiếng kêu la về con sói như cậu bé chăn cừu. Nhưng khi nó làm vậy thường xuyên, chúng ta sẽ được nếm trải đầy đủ kết quả.

Phát triển đề kháng cần hai yếu tố quan trọng: mức hormone cao và sự kích thích liên tục. Thông thường, insulin được giải phóng theo đợt, ngăn chặn hình thành kháng insulin. Nhưng khi cơ thể liên tục tiếp nhận insulin, đề kháng sẽ phát triển.

Một điều giờ đây đã trở nên rõ ràng, do đề kháng phát triển để *phản ứng* với kích thích cao độ liên tục, gia tăng liều lượng chỉ dẫn đến sự kháng mạnh mẽ hơn. Nó là một vòng luẩn quẩn tự củng cố: *phơi nhiễm tạo ra đề kháng.* Đề kháng dẫn đến mức phơi nhiễm cao hơn. Mức phơi nhiễm cao hơn làm tăng sự kháng. Khi mức insulin luôn luôn cao "ép" glucose đi vào tế bào, nó dần mất đi hiệu lực (sự kháng insulin). Phản ứng tự nhiên của cơ thể là tiết thêm insulin – để tác động đến glucose nhiều hơn, nhưng hiệu lực của nó càng giảm. Sự gia tăng insulin trong máu thúc đẩy vòng luẩn quẩn, dẫn đến sự kháng insulin.

Hình 6.3. Béo phì do hormone III: Mức insulin cao → kháng insulin → mức insulin cao hơn nữa



Vòng luẩn quẩn cứ thế lặp lại, cho đến khi mức insulin trong cơ thể trở nên quá cao, dẫn đến tăng cân và béo phì. Tiếp diễn càng lâu thì vòng luẩn quẩn càng tệ hơn và đó là lý do tại sao béo phì cùng sự kháng insulin phụ thuộc mật thiết vào thời gian. Con người có thể bị kẹt giữa vòng luẩn quẩn này trong nhiều thập kỷ, phát triển sự kháng insulin tới mức khủng khiếp, rồi dẫn đến mức insulin cao, thứ *không phụ thuộc vào chế độ ăn.*

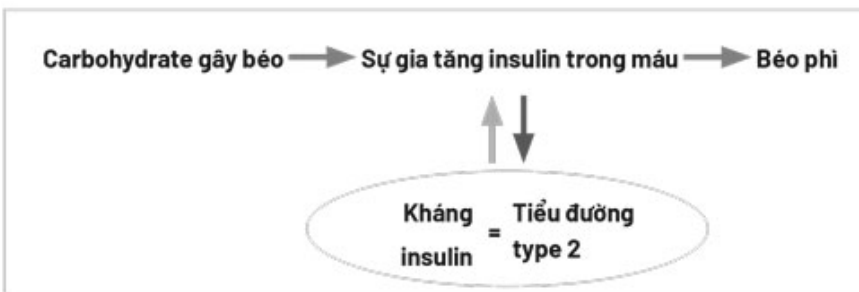
Nhưng câu chuyện sẽ trở nên tệ hơn. Kháng insulin dẫn đến mức insulin *khi nhịn ăn* cao hơn. Giờ đây, thay vì bắt đầu ngày mới với mức insulin thấp sau khi nhịn ăn vào ban đêm, chúng ta bắt đầu với mức insulin cao. Hậu quả thật thảm khốc: người béo lại càng thêm béo. Khi kháng insulin trở thành một phần quan trọng của vấn đề, nó có thể là nhân tố chủ đạo thúc đẩy mức insulin cao. *Béo phì tự thúc đẩy chính nó.*

Sự thật rằng kháng insulin khiến cơ thể gia tăng insulin trong

máu để bù đắp đã được chấp nhận từ lâu. Tuy nhiên, khái niệm mới mẻ về việc gia tăng insulin trong máu cũng gây ra kháng insulin đang dần được chấp nhận. Bác sĩ Barbara Corkey tới từ Trường Y khoa thuộc Đại học Boston, người nhận Huân chương Banting vào năm 2011, có bài diễn văn với tiêu đề "Gia tăng insulin trong máu là nguyên nhân gốc rễ của kháng insulin, béo phì và tiểu đường".[9] Huân chương Banting là giải thưởng khoa học cấp cao nhất của Hiệp hội Tiểu đường Hoa Kỳ, đây chắc chắn không phải là suy nghĩ vẩn vơ của một nhóm cực đoan nào đó.

Dấu hiệu nhận biết tiểu đường type 2 là sự kháng insulin tăng cao. Cả béo phì lẫn tiểu đường type 2 đều là biểu hiện của cùng một vấn đề cơ bản: sự gia tăng insulin trong máu. Mối quan hệ gần gũi đó đã làm nảy sinh ra thuật ngữ "tiểu đường-béo phì", ám chỉ một căn bệnh duy nhất.

Hình 6.4. sự gia tăng insulin trong máu: Mối liên kết giữa béo phì và tiểu đường



SỰ GIA TĂNG INSULIN TRONG MÁU VÀ HIỆN TƯỢNG ĐẦY TRÀN

KHÁNG INSULIN xảy ra khi đường huyết vẫn ở mức cao cho dù mức insulin thay đổi, bởi vì các tế bào đang kháng lại lời cầu xin nhận lấy glucose từ insulin. Nhưng sự gia tăng insulin trong máu gây ra hiện tượng này như thế nào?

Mô hình chìa-và-khóa nói rằng chìa (insulin) mở khóa (thụ thể trên bề mặt tế bào) để cho phép glucose đi vào bên trong, và một khi bạn loại bỏ chìa (insulin), glucose trong máu không thể đi vào tế bào nữa. Với kháng insulin, hãy hình dung rằng chìa và khóa không còn vừa với nhau nữa. Chìa gặp khó khăn khi chỉ mở được một phần khóa, vậy nên glucose không thể vào tế bào theo cách thông thường, thay vào đó sẽ chất đống trong máu. Do có ít glucose đi vào hơn, các tế bào đối mặt với tình trạng đói và cơ thể

tiết ra nhiều insulin hơn. Do mỗi chìa hoạt động kém hiệu quả hơn nên cơ thể bù đắp bằng cách tạo ra nhiều chìa hơn. Sự gia tăng insulin trong máu đảm bảo đủ lượng glucose đi vào các tế bào nhằm đáp ứng nhu cầu năng lượng. Lý thuyết nghe có vẻ rõ ràng nhưng thật tệ khi nó không có cơ sở thực tế.

Vấn đề nằm ở chìa (insulin) hay khóa (thụ thể insulin)? Cả hai đều không phải. Cấu trúc phân tử của cả insulin lẫn thụ thể insulin ở tiểu đường type 2 là hoàn toàn bình thường. Vì vậy, hẳn phải có một tác nhân đang cản trở cơ chế chìa-và-khóa. Nhưng đó là gì? Mặc dù đã nghiên cứu chuyên sâu trong nhiều thập kỷ, người ta vẫn chưa nhận diện được nghi phạm nào hợp lý.

Hãy nhớ lại rằng insulin tăng lên khi bạn ăn và hoạt động chủ yếu trong gan để tích trữ năng lượng thực phẩm. Insulin chỉ dẫn gan làm hai việc:

1. Dừng đốt năng lượng thực phẩm đã tích trữ (chẳng hạn như mỡ).

2. Tích trữ năng lượng thực phẩm dưới dạng glycogen hay sản sinh mỡ mới qua quá trình tân tạo chất béo (DNL).

Nếu tế bào thực sự kháng insulin và gặp phải tình trạng đói, cả hai hành động này đáng lẽ phải đồng thời bị suy yếu. Điều này chắc chắn đúng đối với hành động đầu tiên của insulin. Insulin "ép" gan ngừng tạo glucose mới nhưng gan vẫn tiếp tục. Glucose tràn vào máu.

Tuy nhiên, hành động thứ hai của insulin lại được củng cố một cách nghịch lý. Nếu glucose không thể vào bên trong gây tình trạng đói tế bào, gan sẽ không có chất nền để tạo ra chất béo mới và quá trình tạo mỡ (DNL) đáng lẽ phải chấm dứt. Gan làm sao có thể tạo ra mỡ mới từ glucose nếu như không có glucose? Điều này giống như việc tìm cách xây một ngôi nhà bằng gạch mà không có gạch, ngay cả khi thợ xây đã sẵn sàng.

Khi kháng insulin xảy ra, DNL thực chất lại *gia tăng*, vậy nên hiệu ứng của insulin không bị suy yếu mà còn được đẩy nhanh. Quá nhiều mỡ mới được tạo ra tới mức không còn chỗ chứa. Lượng mỡ thừa này tích tụ trong gan, nơi đáng lẽ phải không có chút mỡ nào. Với kháng insulin, mỡ trong gan phải ở mức thấp. Tuy nhiên, tiểu đường type 2 gần như luôn luôn liên quan đến sự tích tụ mỡ quá mức trong gan.

Gan, bằng cách nào, có thể kháng chọn lọc một hiệu ứng của

insulin trong khi đẩy nhanh hiệu ứng còn lại? Và điều này lại xảy ra trong cùng tế bào, phản ứng với cùng mức insulin, với cùng thụ thể insulin? Mặc dù đã nghiên cứu trong nhiều thập kỷ và tiêu tốn hàng triệu đô la, các nhà nghiên cứu hàng đầu trên thế giới vẫn bối rối trước nghịch lý cốt lõi về sự kháng insulin này, cho tới khi họ nhận ra sự không chính xác của mô hình chìa-và-khóa xưa cũ về kháng insulin và tình trạng đói bên trong. Đầu mối quan trọng là chính bản thân insulin gây ra kháng insulin, vấn đề chính *không phải là kháng insulin mà là sự gia tăng insulin trong máu.*

Sự kháng insulin chỉ nói lên sự thật, với một lượng insulin như trước, việc di chuyển các glucose vào tế bào sẽ khó khăn hơn. Vậy sẽ ra sao nếu *glucose không thể đi vào tế bào bởi vì nó đã đầy tràn?* Mô hình kháng insulin như một hiện tượng đầy tràn đã giải quyết được nghịch lý cốt lõi.

HIỆN TƯỢNG ĐẦY TRÀN HOẠT ĐỘNG NHƯ THẾ NÀO

HÃY TƯỞNG TƯỢNG một chuyến tàu điện ngầm vào giờ cao điểm. Đoàn tàu dừng ở một nhà ga, nhận được tín hiệu an toàn từ trưởng tàu và mở cửa cho hành khách đi lên. Toàn bộ hành khách không gặp khó khăn gì khi lên tàu. Sân ga trống không sau khi đoàn tàu rời đi.

Tế bào cũng giống như đoàn tàu, insulin là trưởng tàu còn các phân tử glucose như các hành khách. Khi insulin đưa ra tín hiệu thích hợp, cánh cửa mở ra và glucose đi vào tế bào theo trật tự mà không gặp nhiều khó khăn. Với một tế bào kháng insulin, insulin ra hiệu cho tế bào mở cổng, nhưng không có glucose nào đi vào. Glucose tích tụ trong máu, không thể đi vào bên trong. Chuyện gì đã xảy ra?

Hãy xem xét trường hợp tương tự về đoàn tàu của chúng ta. Đoàn tàu đi vào ga và nhận được tín hiệu mở cửa nhưng không có hành khách nào đi lên. Đây là sự "kháng trưởng tàu". Sau khi đoàn tàu rời đi, còn sót lại rất nhiều hành khách đứng trên sân ga. Theo mô hình khóa và chìa, tín hiệu của trưởng tàu đã thất bại trong việc mở cửa tàu điện ngầm hết cỡ bởi vì một tác nhân đã làm "kẹt" cơ chế. Hành khách không thể đi qua cửa và bị bỏ lại trên sân ga trong khi đoàn tàu rời đi.

Hiện tượng đầy tràn đề xuất một khả năng khác. Đoàn tàu tiến vào nhà ga nhưng bên trong đã chật cứng hành khách từ trạm dừng trước đó. Khi trưởng tàu ra hiệu mở cửa, hành khách đang chờ trên sân ga không thể lên tàu *bởi vì trên tàu đã hết chỗ*. Từ góc

nhìn bên ngoài, chúng ta chỉ thấy hành khách không thể lên tàu và kết luận rằng cửa không mở.

Tình cảnh tương tự cũng xảy ra trong tế bào gan. Nếu mức insulin cao đã khiến tế bào chứa đầy glucose thì không gì có thể đi vào nữa, ngay cả khi insulin mở cổng. Từ bên ngoài, chúng ta chỉ có thể nói rằng giờ đây, tế bào đã *kháng* lại việc insulin thúc giục glucose di chuyển vào bên trong.

Trong phép so sánh với đoàn tàu, một cách để nhét thêm người lên tàu là thuê "người đẩy khách". Ở thành phố New York vào những năm 1920, người ta bị nhồi nhét lên những đoàn tàu chật kín. Mặc dù việc này đã không còn ở Bắc Mỹ nhưng nó vẫn tồn tại ở Nhật Bản. Khi còn hành khách đứng trên sân ga, "đội ngũ sắp xếp hành khách" sẽ đẩy thêm người lên tàu.

Sự gia tăng insulin trong máu chính là người đẩy khách lên tàu điện ngầm. Nó nhồi nhét thêm glucose vào tế bào đã chật cứng. Khi glucose bị bỏ lại bên ngoài, cơ thể tiết thêm insulin để ép glucose vào tế bào. Chiến thuật này ban đầu có hiệu quả, tuy nhiên dần dần, glucose cần bị ép nhiều hơn. Kháng insulin làm gia tăng insulin trong máu. Nhưng nguyên nhân ban đầu là gì? Sự gia tăng insulin trong máu. Một vòng luẩn quẩn.

Hãy suy nghĩ về tế bào gan. Ban đầu, tế bào (đoàn tàu) vốn trống không. Nếu lượng glucose (hành khách) đi vào tương đương với

lượng đi ra, mọi thứ sẽ hoạt động bình thường. Nếu chu kỳ ăn (mức insulin cao) và nhịn (mức insulin thấp) được cân bằng, kháng insulin sẽ không hình thành.

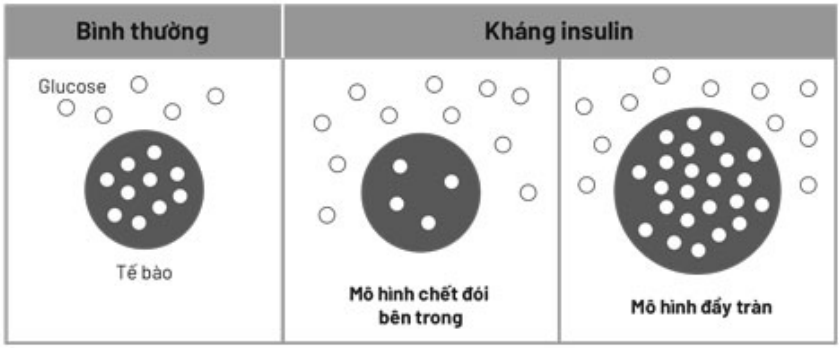
Khi sự gia tăng insulin trong máu luôn luôn diễn ra, glucose (hành khách) sẽ tiếp tục đi vào tế bào (đoàn tàu) và không rời đi. Qua thời gian, tế bào (đoàn tàu) đầy tràn và glucose (hành khách) không thể đi vào cho dù thụ thể trên bề mặt tế bào (cửa) đang mở. Tế bào giờ đây đã kháng insulin. Để bù đắp, cơ thể tiết thêm insulin (người đẩy khách) để ép thêm glucose vào bên trong, tuy nhiên qua thời gian, việc này chỉ làm mọi chuyện trở nên tồi tệ hơn bằng cách tạo ra sức kháng insulin mạnh hơn.

Kháng insulin tạo ra sự gia tăng insulin trong máu và ngược lại. Vòng luẩn quẩn này cứ thế tiếp diễn. Tế bào không ở tình trạng bị đói; thay vào đó, nó đầy tràn glucose. Khi glucose tràn ra khỏi tế bào, mức đường huyết tăng lên.

Và chuyện gì xảy ra với sự tân tạo mỡ, hay còn được gọi là DNL? Tế bào chứa quá nhiều glucose, vậy nên DNL không hề bị suy giảm. Thay vào đó, tế bào sản sinh nhiều mỡ hết mức có thể để làm giảm sự tắc nghẽn glucose bên trong. Nếu lượng mỡ mới được tạo ra nhiều hơn lượng có thể được xuất đi, mỡ sẽ lưu lại trong gan, cơ quan vốn không được tạo ra để tích trữ mỡ. Hậu quả là gan nhiễm mỡ. Mô hình đầy tràn này đã hoàn toàn giải thích cho nghịch lý cốt lõi.

Khi nhìn vào glucose trong máu, tế bào dường như kháng lại insulin. Khi nhìn vào DNL, tế bào dường như có độ nhạy insulin tăng cường. Điều này xảy ra ở tế bào gan, vẫn với cùng mức insulin và cùng các thụ thể insulin. Nghịch lý đã được giải quyết bằng cách hiểu rõ mô hình mới về kháng insulin. Tế bào không bị đói bên trong mà bị quá tải glucose. Biểu hiện trên cơ thể của tế bào – thứ đầy ắp glucose dư thừa được chuyển thành mỡ qua DNL – có thể được quan sát thấy dưới dạng mỡ xâm nhập vào gan.

Hình 6.5. Quá nhiều đường → gan nhiễm mỡ → kháng insulin



Kháng insulin chủ yếu là vấn đề về sự đầy tràn glucose của lá gan nhiễm mỡ đã đầy ắp. Với vai trò là trạm dừng đầu tiên cho sự chuyển hóa các chất dinh dưỡng được tiêu hóa, gan là tâm điểm của nhiều vấn đề sức khỏe liên quan đến sự tiêu thụ quá mức. Kháng insulin chủ yếu bắt nguồn từ sự tạo mới quá mức ở gan, vốn được gây ra bởi sự tiêu thụ glucose và fructose nhiều hơn cần thiết. Nói cách khác, quá nhiều đường gây ra gan nhiễm mỡ, vấn đề chủ chốt của kháng insulin, như được thể hiện ở Hình 6.5.

PHILIP

Philip, 46 tuổi, phải nhập viện để tiêm kháng sinh qua tĩnh mạch nhằm điều trị một vết loét chân không thể chữa lành do tiểu đường. Anh đã bị vết loét này trong mười tháng và cho dù bác sĩ đã liên tục đắp gạc và chăm sóc nhưng vết thương vẫn bị nhiễm trùng. Lúc đó, anh đã có tiền sử 5 năm mắc tiểu đường type 2 và đang uống sitagliptin với metformin để kiểm soát đường huyết. Tôi đã trò chuyện với Philip và cha anh về mức độ nghiêm trọng của bệnh tình, bởi vì những vết loét không thể chữa lành thường hủy hoại bàn chân, sau cùng dẫn đến việc phải cắt cụt chi.

Ngay khi Philip hoàn thành việc truyền kháng sinh và được xuất viện, tôi đã mời anh tham gia chương trình IDM. Nhịn ăn là một phần trong tôn giáo của anh, Chính thống giáo Hy Lạp, nên anh nhanh chóng hiểu được logic của chương trình. Anh bắt đầu nhịn ăn mỗi tuần một lần 48 tiếng và trong vòng một tháng anh đã có thể dừng uống cả hai loại thuốc điều trị tiểu đường vì các chỉ số của anh đã trở lại bình thường. Vết loét "kinh niên, không thể chữa trị" của anh đã lành trong vòng một tháng.

Philip đã tuần thủ chương tình IDM trong một năm và không phải dùng loại thuốc nào. Vết loét của anh không tái phát, anh giảm được 9 kg và mức A1C của anh chỉ là 6,5%, dưới cả mức 7,2% mà anh đạt được với hai loại thuốc trước đây.

SYBIL

Sybil, 69 tuổi, có tiền sử 10 năm mắc tiểu đường type 2 cũng như huyết áp cao, đau tim, đột quỵ và phẫu thuật bắc ba cầu động mạch vành. Khi gặp tôi, bà đã dùng insulin trong 5 năm và cần tới 70 đơn vị mỗi ngày, cùng với sitagliptin và metformin để kiểm soát mức đường huyết. Bà nặng hơn 91 kg và có vòng eo 117 cm với chỉ số BMI là 35,8.

Theo chương trình IDM, bà bắt đầu một chế độ ăn ít carbohydrate, có chất béo lành mạnh, kết hợp với việc nhịn ăn luân phiên giữa 24 và 36 tiếng hai ngày một lần. Bác sĩ cẩn thận kiểm soát liều lượng insulin để tránh mức đường huyết quá cao và quá thấp, đồng thời theo dõi sát sao sức khỏe tổng thể của bà. Trong hai tháng, Sybil đã có thể ngừng sử dụng insulin và sitagliptin. Giờ đây, sau khi tham gia chương trình được sáu tháng, bà đã giảm được hơn 13 kg cân và 13 cm vòng eo. Bà vẫn đang nỗ lực để ngừng sử dụng tất cả các loại thuốc tiểu đường nhưng chỉ số A1C 6,2% cùng liều lượng metformin của bà cũng đã giảm.

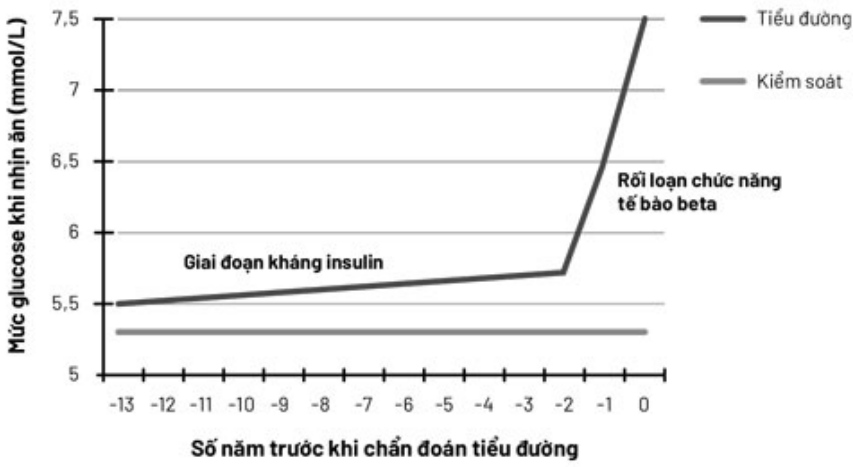
PHẦN BA
ĐƯỜNG VÀ SỰ TRỖI DẬY CỦA TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2

7
Tiểu đường, bệnh khuyết tật kép

THẦY TU kiêm nhà triết học người Anh, William xứ Ockham (1287-1347), được coi là người đã phát triển nguyên lý giải quyết vấn đề cơ bản được biết đến với cái tên *lex parsimoniae*, hay còn gọi là "Dao cạo Ockham". Nguyên lý này cho rằng giả thuyết với ít giả định nhất thường sẽ đúng. Nói cách khác, lời giải thích đơn giản nhất thường đúng. Tôi xin trích dẫn lời của Albert Einstein: "Mọi thứ đều nên đơn giản hết mức có thể, nhưng không nên đơn giản hơn bản chất của nó."

Mặc dù tiểu đường type 2 chủ yếu là căn bệnh của sự kháng insulin quá mức, nhưng thực ra nó thể hiện hai thiếu sót riêng rẽ về mặt sinh lý. Đầu tiên, kháng insulin, một hiện tượng đầy tràn, được gây ra bởi sự nhiễm mỡ của gan và cơ bắp. Kháng insulin phát triển sớm trong quá trình mắc bệnh, thường xuất hiện trước chẩn đoán tiểu đường type 2 khoảng một thập kỷ hoặc hơn, tuy nhiên mức đường huyết vẫn tương đối bình thường bởi các tế bào beta ở tuyến tụy tiết thêm insulin để cân bằng lại. Sự bù đắp bằng cách gia tăng insulin trong máu ép glucose vào các tế bào, giữ đường huyết ở mức bình thường.

Biểu đồ 7.1. Thay đổi về đường huyết trong quá trình tiến triển tới tiểu đường type 2[1]



Nếu không có sự can thiệp vào chế độ ăn, kháng insulin gần như luôn dẫn đến vấn đề thứ hai là rối loạn chức năng tế bào beta. Hơn nữa, chỉ kháng insulin mới có thể gây ra rối loạn này. Kiến thức y tế thông thường cho rằng sự rối loạn chức năng này xảy ra do các tế bào tiết insulin bị kiệt sức và tổn thương. Ý tưởng này ám chỉ rằng hai hiện tượng – kháng insulin và rối loạn chức năng tế bào beta – xảy ra vì những lý do hoàn toàn riêng biệt. Tuy nhiên, do giữa chúng có một mối quan hệ mật thiết và loại trừ lẫn nhau nên theo nguyên lý "dao cạo Ockham", cả hai dạng khuyết tật này chắc hẳn phải do cùng một cơ chế gây ra.

Chỉ khi việc sản sinh insulin không thể theo kịp sự kháng ngày càng tăng thì mức đường huyết mới lên đủ cao để dẫn đến chẩn đoán lâm sàng về tiểu đường type 2. Như vậy, căn bệnh này có hai điều kiện tiên quyết: kháng insulin tăng cao *và* rối loạn chức năng tế bào beta. Sự tiến triển của mức đường huyết trong những năm trước chẩn đoán xảy ra theo hai giai đoạn khác biệt, phản ánh hai sự bất thường riêng biệt này.[2]

GIAI ĐOẠN 1: GIA TĂNG INSULIN TRONG MÁU / KHÁNG INSULIN

NHƯ HÌNH 7.1 đã thể hiện, trung bình khoảng gần 13 năm trước khi tiểu đường type 2 được chẩn đoán, kháng insulin đã xuất hiện và gia tăng khiến mức đường huyết cũng tăng dần trong một khoảng thời gian dài bởi vì sự bù đắp (gia tăng insulin trong máu) đã ngăn chặn mức đường huyết tăng nhanh chóng. Trong hơn

một thập kỷ, đường huyết được duy trì ở mức tương đối bình thường. Ở trẻ em và trẻ vị thành niên, giai đoạn này có thể được đẩy nhanh: một vài trường hợp có thể phát triển bệnh chỉ trong 21 tháng.[3]

Mỡ nội tạng nằm bên trong và xung quanh các cơ quan[4] là nhân tố chính góp phần gây ra mức kháng insulin cao. Trước khi kháng insulin trở nên dễ nhận thấy, lượng mỡ này thường bắt đầu tích tụ ở gan.

Gan nhiễm mỡ

NHƯ CHÚNG TA ĐÃ THẤY, gan có vai trò trung tâm trong sự tích trữ và sản sinh năng lượng. Sau quá trình hấp thụ ở ruột, tuần hoàn cửa trực tiếp vận chuyển các chất dinh dưỡng tới gan. Do mỡ về bản chất là một phương pháp tích trữ năng lượng thực phẩm, các căn bệnh về tích mỡ thường có liên quan mật thiết đến gan.

Nên nhớ rằng các loại mỡ được tạo ra vốn không đồng đều. Phần chất béo dư thừa từ thực phẩm bỏ qua gan và có thể được tích trữ ở bất cứ đâu bên trong cơ thể. Mỡ dưới da là một phần của cân nặng tổng thể và chỉ số khối cơ thể nhưng gần như không gây hậu quả gì về mặt sức khỏe. Nó là điều không mong muốn về mặt thẩm mỹ nhưng lại vô hại về mặt trao đổi chất.

Carbohydrate và đạm dư thừa từ thực phẩm được tích trữ trước tiên ở gan dưới dạng glycogen. Một khi glycogen không thể được trữ thêm DNL chuyển hóa glucose thành mỡ, thứ có thể được xuất ra khỏi gan tới phần còn lại của cơ thể, bao gồm cả mỡ tích trữ bên trong và xung quanh các cơ quan ở vùng bụng. Khi DNL vượt quá khả năng xuất của gan, mỡ sẽ tích tụ trong gan, góp phần gây ra béo phì vùng trung tâm và để lại những hậu quả nguy hiểm về sức khỏe. Quá nhiều đường và insulin trong một khoảng thời gian quá dài sẽ dẫn đến gan nhiễm mỡ.[5]

Sau cùng, khi đã quá đầy, gan nhiễm mỡ không thể tiếp nhận thêm glucose và bắt đầu kháng insulin. Như đã thấy ở phần trước, kháng insulin là hiện tượng đầy tràn. Ở Hình 7.2 , chu trình này diễn ra như sau:

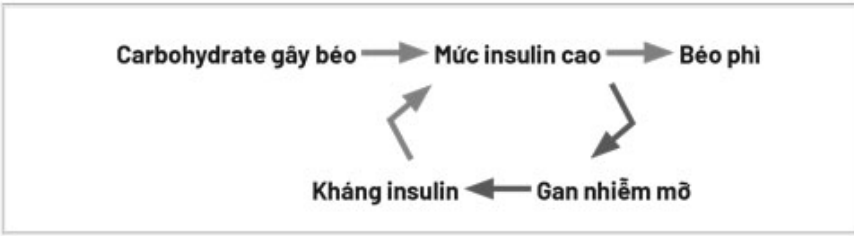
1. Sự gia tăng insulin gây ra gan nhiễm mỡ.

2. Gan nhiễm mỡ dẫn đến kháng insulin.

3. Kháng insulin làm gia tăng insulin trong máu để bù đắp.

4. Chu trình lặp lại.

Hình 7.2. Béo phì do hormone IV: Mức insulin cao → gan nhiễm mỡ → kháng insulin



Mỡ trong gan, thay vì béo phì tổng thể, là bước đệm quan trọng liên quan đến mọi giai đoạn của kháng insulin từ béo phì cho đến tiền tiểu đường rồi đến tiểu đường hoàn chỉnh. Mối quan hệ đó là không đổi đối với mọi chủng tộc và sắc tộc.

Gan nhiễm mỡ là dấu hiệu rõ ràng nhất cho thấy sự gia tăng insulin trong máu cũng như kháng insulin đang phát triển và đây là một trong những dấu hiệu sớm nhất. Gan nhiễm mỡ xuất hiện trước chẩn đoán lâm sàng tiểu đường type 2 khoảng 10 năm hoặc hơn.[6] Khi gan dần tích tụ mỡ, nó kháng insulin ngày càng mạnh hơn. Gan nhiễm mỡ có thể được chẩn đoán bằng siêu âm, nhưng sự gia tăng vòng eo và tỷ lệ eo-chiều cao là một manh mối quan trọng cho sự hiện diện của nó. Các dấu ấn sinh học trong máu của tổn thương gan cũng phản ánh sự tiến triển rộng của bệnh và giai đoạn này được gọi là "tiếng hét thầm lặng, lâu dài của gan".

Có hai loại bệnh gan nhiễm mỡ chính: bệnh gan liên quan đến bia rượu và bệnh gan nhiễm mỡ không liên quan đến bia rượu. Đúng như cái tên của loại đầu tiên, do phần lớn bia rượu được chuyển hóa chỉ ở trong gan nên lượng bia rượu quá mức với tần suất dày đặc sẽ buộc cơ thể phải đương đầu với sự đầy tràn. Hậu quả là bệnh gan nhiễm mỡ. Tuy nhiên, rất nhiều người mắc gan nhiễm mỡ và tiểu đường không hề nghiện rượu. Đến gần đây, các nhà khoa học mới bắt đầu hiểu được mối liên kết đó.

Bệnh gan nhiễm mỡ không do bia rượu (NAFLD)

BÁC SĨ Alfred Fröhlich từ Đại học Vienna đã lần đầu tiên làm sáng tỏ cơ sở thần kinh nội tiết của béo phì vào năm 1890. Ông đã mô tả một cậu bé đột ngột khởi phát béo phì và được chẩn đoán gặp tổn thương vùng dưới đồi não, dẫn đến tăng cân không ngừng.

Khu vực này được coi là bộ phận chủ chốt trong việc kiểm soát sự cân bằng năng lượng.

Trong thí nghiệm với loài chuột, tổn thương vùng dưới đồi có thể gây ra sự thèm ăn vô độ và béo phì. Các nhà nghiên cứu cũng mau chóng nhận thấy: tất cả những con vật béo phì này đều có chung đặc điểm là tổn thương gan, đôi khi ở mức độ đủ nghiêm trọng để tiến triển đến sự hủy hoại toàn phần. Những con chuột bị béo phì do biến đổi gen cũng bị tổn thương gan tương tự. Họ đã nghĩ rằng điều này thật kỳ lạ. Gan có liên quan gì đến béo phì?

Bác sĩ Samuel Zelman từ Bệnh viện Cựu chiến binh ở Topeka, Kansas đã lần đầu phát hiện ra mối liên kết này vào năm 1952.[7] Chứng nghiện rượu vốn được biết đến là gây ra gan nhiễm mỡ, nhưng ông đã quan sát căn bệnh này ở một hộ lý, người đã uống hơn 20 chai Coca-Cola một ngày chứ không phải là rượu! Tại thời điểm đó, người ta chưa nhận thức được rằng bản thân bệnh béo phì có thể gây tổn thương gan tương tự như bia rượu. Zelman biết về các dữ liệu từ những thí nghiệm liên quan đến loài chuột. Ông đã dành vài năm tiếp theo để theo dõi 20 bệnh nhân béo phì không liên quan đến bia rượu, những người có dấu hiệu mắc bệnh gan, và phát hiện ra rằng họ đều ưa thích chế độ ăn giàu carbohydrate.

Gần 30 năm sau, bác sĩ Jürgen Ludwig thuộc Bệnh viện Mayo Clinic cũng đã mô tả 20 bệnh nhân mắc gan nhiễm mỡ không do bia rượu (NAFLD).[8] Họ cũng mắc béo phì và các bệnh liên quan đến béo phì, chẳng hạn như tiểu đường, đồng thời có những dấu hiệu khác nhau của tổn thương gan. Những người bị NAFLD với kết quả xét nghiệm máu cho thấy dấu hiệu tổn thương nội tạng được chẩn đoán mắc bệnh *viêm gan nhiễm mỡ* không do rượu bia (NASH). NASH chỉ là tình trạng nghiêm trọng hơn của NAFLD.

Khi điều này được phát hiện ra vào năm 1980, Ludwig viết rằng NAFLD đã giúp các bác sĩ thoát khỏi "sự hổ thẹn (hay tệ hơn) do lời gièm pha". Nói cách khác, việc nhận thức được bệnh gan nhiễm mỡ có thể xảy ra không do bia rượu đã giúp bệnh nhân thoát khỏi những lời buộc tội muôn thuở từ bác sĩ rằng họ đã nói dối về việc uống bia rượu. Quan trọng hơn, nhận biết mới về NAFLD đã xác nhận mối quan hệ gần gũi khác thường giữa béo phì, sự gia tăng insulin trong máu/kháng insulin và gan nhiễm mỡ. Khi bạn phát hiện ra một trong ba tình trạng này, nó hầu như sẽ luôn đi kèm hai tình trạng còn lại.

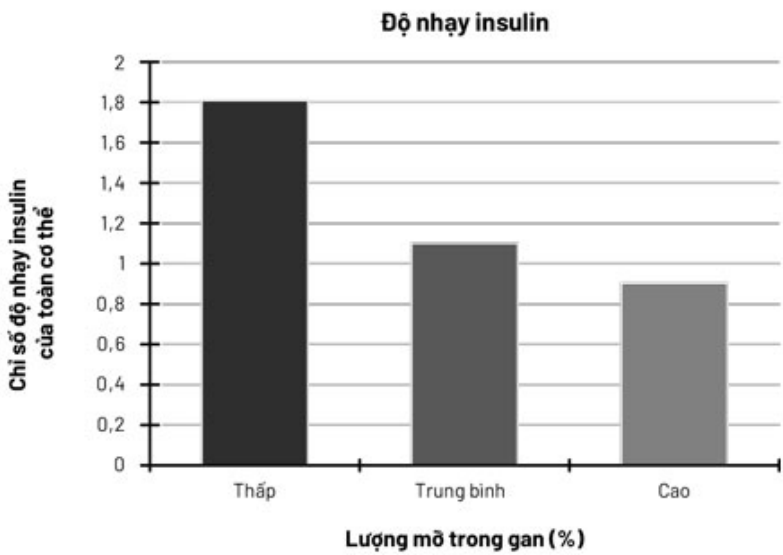
Những người béo phì có nguy cơ mắc gan nhiễm mỡ cao hơn 5-15

lần. Tối đa 85% bệnh nhân tiểu đường type 2 mắc gan nhiễm mỡ.[9] Ngay cả khi không bị tiểu đường, những người chỉ bị kháng insulin cũng có mức mỡ trong gan cao hơn.[10] NAFLD được ước tính có ảnh hưởng đến ít nhất hai phần ba số người bị béo phì.[11] Ngoài ra, tỷ lệ mắc NAFLD ở cả trẻ em lẫn người lớn đã gia tăng đến mức báo động,[12] song song với béo phì và tiểu đường type 2.

Gan thoái hóa mỡ (gan nhiễm mỡ) là một trong những dấu hiệu quan trọng nhất của kháng insulin.[13] Ở những trẻ em bị béo phì, sự gia tăng của mức alanine transaminase (ALT), một dấu ấn sinh học trong máu quan trọng cho thấy sự tổn thương gan,[14] có mối liên kết trực tiếp với kháng insulin và sự phát triển của tiểu đường type 2. Mức độ nghiêm trọng của gan nhiễm mỡ có liên quan đến tình trạng tiền tiểu đường, kháng insulin và suy giảm chức năng tế bào beta. Ngoài ra, NASH đã trở thành một trong những nguyên nhân hàng đầu của bệnh gan giai đoạn cuối (xơ gan) và là một trong những tình trạng được chỉ định cấy ghép gan nhiều nhất ở các nước phương Tây. Ở Bắc Mỹ, tỷ lệ mắc NASH là khoảng 23% toàn bộ dân số.[15]

Đây thực sự là một đại dịch đáng sợ. Trong vòng một thế hệ duy nhất, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu bia, từ một căn bệnh không tên không được biết đến, đã trở thành nguyên nhân phổ biến nhất của men gan bất thường và bệnh gan mạn tính ở phương Tây.[16]

Biểu đồ 7.3. sự kháng insulin tăng theo mỡ trong gan[17]



Tại sao một số người mắc gan nhiễm mỡ nghiêm trọng nhưng lại không có dấu hiệu tổn thương, trong khi những trường hợp khác có rất ít mỡ nhưng lại bị tổn thương nghiêm trọng? Đây vẫn còn là một bí ẩn.

Khi gan dần tích lũy mỡ, tiếp theo chính là sự leo thang của kháng insulin. Ở các bệnh nhân tiểu đường type 2 tồn tại một mối quan hệ gần gũi giữa lượng mỡ trong gan và liều lượng insulin cần thiết,[18] phản ánh sự kháng insulin lớn hơn. Tóm lại, gan càng nhiều mỡ, kháng insulin càng cao. Do đó, để hiểu được kháng insulin, trước tiên chúng ta phải hiểu về gan nhiễm mỡ.

Gan nhiễm mỡ hình thành như thế nào

ĐÂY LÀ MỘT SỰ THẬT đáng kinh ngạc: tôi có thể làm gan của bạn nhiễm mỡ. Thực ra, tôi có thể khiến gan của *bất kỳ ai* bị nhiễm mỡ. Phần đáng sợ nhất là gì? Khâu mở đầu quan trọng hướng tới tiểu đường type 2 này chỉ mất có ba tuần!

Glucose và insulin dư thừa thúc đẩy tân tạo mỡ (DNL). Nếu điều này xảy ra nhanh hơn tốc độ gan xuất mỡ ra các tế bào, mỡ sẽ tích tụ trong gan. Tình trạng này có thể đạt được chỉ bằng cách ăn quá nhiều đồ ăn vặt có đường. Nếu bạn có thói quen này, hãy nói lời chào với bệnh gan nhiễm mỡ.

Các nhà nghiên cứu đã bổ sung thêm 1.000 ca-lo gồm các loại đồ ăn vặt có đường vào khẩu phần hàng ngày của những tình nguyện viên thừa cân.[19] Nghe có vẻ nhiều nhưng thực ra họ chỉ nạp thêm hai gói kẹo nhỏ, một cốc nước ép và hai lon Coca-Cola mỗi ngày. Sau ba tuần, cân nặng của họ chỉ tăng thêm 2%. Tuy nhiên, lượng mỡ trong gan tăng thêm tới 27% do DNL cũng có sự gia tăng tương tự. Bệnh gan nhiễm mỡ này không hề lành tính vì các dấu ấn trong máu cho thấy sự tổn thương gan đã tăng thêm một mức tương tự, khoảng 30%.

Nhưng mọi hy vọng chưa hẳn đã mất hết. Khi các tình nguyện viên quay lại chế độ ăn bình thường, cân nặng, lượng mỡ trong gan và các dấu ấn cho thấy tổn thương gan của họ đều được đảo ngược hoàn toàn. Giảm 4% cân nặng có thể giúp họ giảm đi 25% lượng mỡ trong gan.

Gan nhiễm mỡ là *một quá trình hoàn toàn có thể đảo ngược*. Chỉ cần loại bỏ hết glucose dư thừa trong gan và hạ mức insulin, gan có thể trở về trạng thái bình thường. Sự gia tăng insulin trong máu thúc đẩy DNL, nhân tố quyết định chủ chốt của bệnh gan nhiễm

mỡ. Đưa insulin về mức bình thường sẽ phục hồi bệnh gan nhiễm mỡ. Carbohydrate tinh chế khiến insulin tăng mạnh và nó nguy hiểm hơn nhiều so với chất béo. Nạp nhiều carbohydrate có thể làm DNL tăng thêm gấp mười lần, trong khi việc ăn nhiều chất béo, đi kèm với việc ăn ít carbohydrate tương ứng, không làm thay đổi đáng kể sự tạo mỡ ở gan.[20]

Đường fructose, thay vì glucose, mới là thủ phạm chính trong việc này,[21] ngay cả khi fructose không gây ra nhiều phản ứng insulin. Chương tiếp theo sẽ giải thích chi tiết hơn về điều này. Trái lại, ở tiểu đường type 1, mức insulin là cực kỳ thấp, gây *giảm* mỡ trong gan.[22]

Tạo ra gan nhiễm mỡ ở động vật cũng rất đơn giản. Món đặc sản *foie gras*, là lá gan nhiễm mỡ của vịt hay ngỗng. Trong tự nhiên, ngỗng thường phát triển những lá gan to lớn, đầy mỡ để tích trữ năng lượng nhằm chuẩn bị cho chuyến di cư dài trước mắt. Nhưng cách đây hơn 4.000 năm, người Ai Cập đã phát triển kỹ thuật *nhồi thức ăn qua ống*. Vốn được thực hiện thủ công, việc nhồi nhét thức ăn giờ đây được thực hiện bằng những phương pháp hiện đại và hiệu quả hơn. Một lượng lớn ngô nghiền giàu tinh bột được nhồi trực tiếp vào hệ tiêu hóa của ngỗng hay vịt vài lần mỗi ngày qua một loại ống có tên là *embuc*. Chỉ trong 10-14 ngày, lá gan sẽ đầy mỡ và to ra.

Về cơ bản, việc tạo ra gan béo ở động vật và gan nhiễm mỡ ở con người cùng là một quá trình. Nhồi nhét carbohydrate sẽ kích thích mức insulin cao cần thiết để phát triển gan nhiễm mỡ. Năm 1977, cuốn *Hướng dẫn về chế độ ăn cho người Mỹ* đã nhấn mạnh khuyến cáo rằng nên ăn ít chất béo đi và ăn thêm nhiều loại thực phẩm có chứa carbohydrate, chẳng hạn như bánh mì và mì Ý. Kết quả là gì? Mức insulin tăng đáng kể. Khi đó, chúng ta không hề biết rằng mình đang tạo ra *foie gras* phiên bản người.

Gan nhiễm mỡ là dấu hiệu của sự kháng insulin nhưng đó chỉ là sự khởi đầu. Mỡ tại các cơ quan khác, bao gồm cơ xương và tụy,[23] cũng đóng một vai trò chủ đạo trong căn bệnh này.

Cơ nhiễm mỡ

CƠ VÂN là các nhóm cơ lớn, chẳng hạn như cơ nhị đầu, cơ tam đầu, cơ tứ đầu, cơ thân và cơ mông, chúng ta sử dụng chúng để di chuyển các chi. Chúng khác biệt so với những cơ hầu hết không thể được điều khiển theo ý muốn, chẳng hạn như cơ tim hay cơ hoành. Các cơ vân đốt cháy phần lớn lượng glucose nhận được sau

bữa ăn và tích trữ riêng một lượng glycogen để có thể nhanh chóng bổ sung năng lượng khi cần. Lượng glycogen ở cơ này không thể được sử dụng bởi các cơ quan khác trong cơ thể. Thông thường, cơ vân có rất ít mỡ. Các tế bào mỡ chuyên dùng để tích trữ chất béo nhưng các tế bào cơ thì không.

Với sự gia tăng insulin trong máu và dư thừa đường, gan tạo ra mỡ mới qua DNL và phân bố các triglyceride (mỡ trung tính) khắp cơ thể. Khi các tế bào tích mỡ quá tải, chất béo được trữ trong cơ vân, tạo nên mỡ nằm giữa các sợi cơ. Thuật ngữ cho tình trạng này là "sự tích tụ chất béo bên trong tế bào cơ" nhưng nó cũng có thể gọi tắt là "cơ nhiễm mỡ".

Chúng ta có thể thấy rõ quá trình phát triển cơ nhiễm mỡ này ở những chú bò được nuôi trong trang trại, khi ấy sự tích tụ mỡ ở giữa các sợi cơ lại tạo nên món thịt ngon lành! Sự xen kẽ của mỡ với cơ nạc trông giống như vân cẩm thạch có thể được thấy rõ. Khi loại thịt này được nấu, phần mỡ chảy ra, khiến thịt bò mềm, mọng nước và thơm ngon hơn bởi món thịt đã tự tưới mỡ lên chính nó. Vì lý do này nên các loại thịt bò với vân như cẩm thạch thường có giá cao. Bò Kobe, món đặc sản siêu cao cấp của Nhật Bản, trở nên quý giá bởi vân thịt chất lượng của nó. Bộ Nông nghiệp Hoa Kỳ phân loại thịt bò dựa theo cấp độ của vân thịt. Thịt bò cao cấp nhất và đắt tiền nhất là loại có nhiều vân thịt nhất.

Các chủ trang trại nuôi bò biết rằng vân thịt gần như hoàn toàn phụ thuộc vào chế độ ăn. Bò là động vật nhai lại, chúng thường ăn cỏ và không có vân thịt. Kết quả là chúng cho loại bít tết thơm ngon hơn nhưng ít mềm hơn. Tuy nhiên, một chế độ ăn giàu ngũ cốc sẽ thúc đẩy tăng trưởng cũng như số vân thịt. Vì lý do này nên bò ăn cỏ sẽ được ăn ngô một thời gian để phát triển cơ nhiễm mỡ, hay còn gọi là vân thịt, trước khi xuất chuồng. Chế độ ăn giàu carbohydrate gây ra cơ nhiễm mỡ. Đó không phải bí mật trong ngành chăn nuôi gia súc và nó cũng có tác dụng tương tự với con người.

Gan nhiễm mỡ gây ra kháng insulin ở gan. Tương tự, cơ nhiễm mỡ gây ra kháng insulin ở cơ vân. Gia tăng insulin trong máu ép quá nhiều mỡ và glucose vào trong cơ vân. Vậy nên insulin không thể đẩy thêm thứ gì vào bên trong nữa. Đây chính là hiện tượng đầy tràn. Do cơ vân chiếm lượng lớn trong cơ thể nên chúng đóng góp một phần đáng kể vào sức kháng insulin nói chung.[24]

Mỡ trong cơ vân, béo phì và kháng insulin nghiêm trọng có sự liên quan mật thiết đến nhau.[25] Cơ của người béo phì lưu trữ axit béo

với tốc độ tương đương các đối tượng gầy nhưng có tốc độ đốt mỡ chỉ bằng một nửa, dẫn đến sự tích tụ ngày càng nhiều chất béo trong cơ. Việc giảm cân có thể khắc phục phần nào vấn đề này.

Tại sao cơ không thể đốt hết chỗ mỡ trên? Câu trả lời nằm trong quá trình sinh hóa được gọi là Chu trình Randle.

Chu trình Randle

BÁC SĨ PHILIP RANDLE lần đầu mô tả chu trình glucose- axit béo, hay còn gọi là chu trình Randle, vào năm 1963.[26] Với các mẫu phân lập của tế bào tim và cơ vân, Randle đã chứng minh rằng các tế bào chuyên đốt glucose không thể đốt mỡ và ngược lại. Hơn nữa, hiện tượng này không cần tới sự trợ giúp của insulin hay bất kỳ hormone nào khác. Cơ thể bạn chỉ đơn giản là không thể sử dụng cả hai loại nhiên liệu cùng một lúc. Bạn chỉ có thể đốt đường hoặc mỡ chứ không phải cả hai.

Phần lớn các tế bào có thể trực tiếp sử dụng mỡ làm năng lượng nhưng một vài tế bào chủ chốt, nhất là não bộ, không thể làm điều này. Trong trạng thái nhịn ăn, các cơ quan lớn như gan, tim, tụy và cơ vân đốt mỡ nhằm bảo tồn lượng glucose ít ỏi cho não bộ. Cơ chế sinh tồn thiết yếu này tối đa hóa khoảng thời gian con người có thể sống sót mà không cần ăn. Do gan không thể sản sinh đủ lượng glucose mới qua quá trình tân tạo đường cho toàn bộ cơ thể, chu trình Randle giúp bảo tồn glucose cho những nơi cần nó nhất. Gan cũng sản sinh các thể ceton từ chất béo, thứ cung cấp tối đa tới 75% nhu cầu năng lượng của não bộ, qua đó bảo tồn thêm glucose.

Khả năng ngăn chặn tiêu thụ glucose của cơ thể bằng cách dựa vào các axit béo còn được gọi là sự kháng insulin về mặt sinh lý. Khi cơ thể chủ yếu đốt mỡ, chẳng hạn như khi ăn một chế độ có rất ít carbohydrate hay nhịn ăn, nó không thể đốt glucose. Do đó, nếu bạn bắt đầu ăn carbohydrate, các tế bào tạm thời không thể xử lý nổi lượng glucose đó và mức đường huyết của bạn sẽ tăng lên. Hiện tượng này có vẻ giống như sự kháng insulin nhưng cơ chế của chúng không giống nhau. Khi mức insulin tăng, cơ thể chuyển sang đốt glucose và mức đường huyết giảm trở lại.

Điều ngược lại cũng đúng. Khi đốt glucose, cơ thể không thể đốt mỡ nhưng nó sẽ tích trữ mỡ để sử dụng sau. Chu trình Randle đảm bảo rằng các tế bào cơ xương không thể đốt hết lượng mỡ dư thừa khi chúng đã hoàn toàn bão hòa glucose. Chúng đang đốt glucose chứ không phải mỡ, vậy nên mỡ mới tích tụ. *Và đây!*

Chúng ta có cơ nhiễm mỡ và kháng insulin.

Cơ nhiễm mỡ và gan nhiễm mỡ dẫn đến gia tăng kháng insulin, kích thích sự bù đắp bằng cách gia tăng insulin trong máu nhằm giữ đường huyết ở mức bình thường. Tuy nhiên, như chúng ta đã thấy, sau cùng thì chu trình này đẩy mạnh sự kháng insulin theo một vòng xoáy tự củng cố. Qua thời gian, mức insulin cũng như sự kháng insulin không ngừng tăng cao. Sau cùng, tình thế sẽ phải thay đổi, đây là lúc giai đoạn 2 bắt đầu.

GIAI ĐOẠN 2: RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TẾ BÀO BETA

ĐƯỜNG HUYẾT GIA TĂNG nhanh chóng khi các tế bào beta đảm nhiệm việc tiết insulin ở tuyến tụy không thể theo kịp sự kháng insulin đang tăng dần. Khi cơ chế bù đắp này thất bại, chỉ mất từ một đến hai năm để hình thành tiểu đường hoàn chỉnh. Qua thời gian, sự tiết insulin đạt đỉnh và sau đó bắt đầu giảm.[27] Sự suy giảm dần trong việc tiết insulin thường được gọi là rối loạn chức năng tế bào beta, hay đôi lúc còn được gọi là suy kiệt tuyến tụy. Nhưng thứ gì gây ra hiện tượng này?

Nhiều nhà nghiên cứu đã đề xuất rằng sự tăng đường huyết hủy hoại các tế bào beta. Tuy nhiên, có một sai lầm rõ ràng và không thể khắc phục đối với giả thuyết này. Khi kháng insulin phát triển, đường huyết vẫn được kiểm soát tương đối. Glucose không gia tăng đáng kể cho tới *sau khi* các tế bào beta bị suy yếu. Rối loạn chức năng tế bào beta làm mức đường huyết tăng cao chứ không phải ngược lại.

Giả thuyết phổ biến nhất là các tế bào beta bị bào mòn do tiết insulin quá sức trong khoảng thời gian quá dài. Giống như một khối động cơ ọp ẹp đã được tăng tốc quá nhiều lần, khối lượng công việc thường xuyên quá tải đã gây ra tổn thương không thể chữa lành. Tuy nhiên, có ba vấn đề chủ yếu tồn tại trong mô hình của tổn thương mạn tính tiến triển nặng dần của tuyến tụy.

Đầu tiên, chức năng của tế bào beta đã được chứng minh là có thể hồi phục hoàn toàn. Bác sĩ Roy Taylor thuộc Đại học Newcastle ở Anh quốc đã thành công phục hồi chức năng tuyến tụy bằng một chế độ ăn siêu ít ca-lo.[28] Sự thật rằng việc giảm cân có thể đẩy lùi tiểu đường type 2 cũng ám chỉ rằng chức năng tế bào beta có thể hồi phục. Đơn giản là các tế bào beta không bị suy kiệt.

Thứ hai, với việc hoạt động quá mức cần thiết, cơ thể thường phản ứng bằng cách gia tăng, chứ không hề giảm chức năng. Nếu

bạn luyện tập, cơ bắp sẽ mạnh mẽ hơn, thay vì kiệt sức. Khi hoạt động quá mức, các tuyến thường trở nên lớn hơn, thay vì nhỏ đi. Nếu tư duy và học hỏi nhiều, bạn sẽ có thêm kiến thức; thay vì làm suy kiệt bộ não. Điều tương tự cũng xảy ra với các tế bào tiết insulin. Chúng sẽ trở nên lớn hơn (phì đại) chứ không phải bị nhỏ đi (tiêu biến).

Cuối cùng, sự suy kiệt tế bào beta ám chỉ rằng tổn thương xảy ra chỉ có thể là do sử dụng quá mức trong một thời gian dài. Phải mất nhiều thập kỷ hoạt động quá mức thì sẹo và xơ hóa mới xảy ra. Sự xuất hiện của đại dịch tiểu đường type 2 ở trẻ em và trẻ vị thành niên rõ ràng đã chứng minh khái niệm này là sai. Với việc tiểu đường type 2 giờ đây có thể được chẩn đoán ở trẻ em ngay từ khi mới ba tuổi, thật khó để tin rằng bất kỳ bộ phận cơ thể nào của những đứa trẻ này đã bị suy kiệt.

Nguyên nhân gây rối loạn chức năng tế bào beta là gì? Do khuyết tật này thường xuất hiện sau kháng insulin, nguyên lý "dao cạo Ockham" gợi ý rằng sự rối loạn chức năng tế bào beta đáng lẽ phải có cùng cơ chế nền tảng với sự kháng insulin. Cụ thể hơn, vấn đề là các cơ quan bị nhiễm mỡ và các nghiên cứu gần đây đã xác định được nghi phạm hàng đầu. Trong giai đoạn đầu tiên, gan nhiễm mỡ và cơ nhiễm mỡ khiến kháng insulin tăng cao. Ở giai đoạn thứ hai, tụy nhiễm mỡ gây ra rối loạn chức năng tế bào beta. Tuyến tụy không bị suy kiệt; nó chỉ bị tắc nghẽn bởi mỡ.

Tụy nhiễm mỡ

GIA TĂNG insulin trong máu gây ra gan nhiễm mỡ và để giảm bớt phần mỡ dự phòng, gan sẽ chuyển lượng mỡ mới tạo tới các bộ phận khác của cơ thể. Một phần mỡ đi tới các tế bào mỡ và một phần khác đi tới cơ xương. Tụy cũng bị mỡ xâm nhập nặng.

Mối quan hệ giữa trọng lượng của tụy và tổng cân nặng cơ thể được ghi nhận lần đầu vào năm 1920. Khi giải phẫu thi thể, người ta thấy rằng tuyến tụy của người béo phì chứa lượng mỡ gần gấp đôi so với những người gầy.[29] Tới những năm 1960, tiến bộ trong việc khảo sát hình ảnh không xâm lấn cho phép chúng ta trực tiếp xác định lượng mỡ ở tụy và thiết lập mối liên kết giữa tụy nhiễm mỡ, béo phì, mức triglyceride cao và kháng insulin. Gần như mọi bệnh nhân có tụy nhiễm mỡ đều mắc gan nhiễm mỡ.

Quan trọng hơn cả, tụy nhiễm mỡ rõ ràng có liên quan đến tiểu đường type 2.[30] Bệnh nhân tiểu đường type 2 có lượng mỡ ở tụy và gan nhiều hơn các bệnh nhân không bị tiểu đường.[31] Trong

tụy có càng nhiều mỡ thì lượng insulin tiết ra càng ít.[32] Nói một cách đơn giản, tụy nhiễm mỡ và gan nhiễm mỡ là điểm khác biệt giữa một bệnh nhân tiểu đường type 2 và một người không bị tiểu đường.

Sự khác biệt trở nên rõ ràng hơn trong phẫu thuật giảm béo, đó là cách thức can thiệp để làm giảm kích cỡ bụng hay bắc cầu dạ dày (tôi sẽ nói thêm về việc này ở Chương 13). Phẫu thuật này không trực tiếp loại bỏ mỡ như việc hút mỡ, vốn không có lợi ích gì về mặt trao đổi chất.[33] Các bệnh nhân béo phì không bị tiểu đường có lượng mỡ trong tụy ở mức bình thường và điều này không đổi sau khi phẫu thuật cho dù bệnh nhân có giảm cân.

Bệnh nhân tiểu đường type 2 có quá nhiều mỡ trong tụy nhưng phẫu thuật béo phì sẽ làm giảm lượng mỡ này và phục hồi khả năng tiết insulin về mức bình thường. Kết quả là tiểu đường type 2 được chữa trị thành công trong vòng vài tuần sau khi phẫu thuật, ngay cả khi họ vẫn thừa cân và nặng tới hơn 100 kg. Mỡ thừa trong tụy *chỉ* được phát hiện ở bệnh nhân tiểu đường type 2. Các tế bào beta ở tụy rõ ràng không suy kiệt mà bị tắc nghẽn bởi mỡ. Loại bỏ chỉ 0,6 g mỡ trong tụy cũng có thể đẩy lùi thành công tiểu đường type 2. Tám tuần sau khi phẫu thuật giảm béo, lượng mỡ trong gan cùng với kháng insulin cũng trở lại bình thường.

Phẫu thuật giảm béo không phải là phương pháp duy nhất đem đến những lợi ích này. Sự giới hạn ca-lo đột ngột và nghiêm ngặt trong Nghiên cứu COUNTERPOINT[34] đã làm giảm lượng mỡ trong tụy và tái lập khả năng tiết insulin của nó trong vòng vài tuần.

Mỡ sai vị trí, sự tích tụ mỡ ở những nơi không phải là tế bào mỡ, đóng vai trò quan trọng khi hình thành kháng insulin. Nó bao gồm gan nhiễm mỡ, cơ nhiễm mỡ và tụy nhiễm mỡ. Ngay cả ở những bệnh nhân bị béo phì nghiêm trọng, kháng insulin sẽ không phát triển nếu không có sự tích tụ mỡ sai chỗ.[35] Sự thật này giải thích được cho việc tại sao khoảng 20% số người bị béo phì lại không bị kháng insulin và có khả năng trao đổi chất ở mức bình thường.[36] Ngược lại, những người với cân nặng bình thường có thể mắc tiểu đường type 2 nếu mỡ xuất hiện ở các cơ quan thay vì bên trong các tế bào mỡ. Mỡ trong các tế bào mỡ thì không thành vấn đề nhưng mỡ bên trong các cơ quan lại không ổn chút nào.

Lần đầu được ghi nhận vào những năm 1950,[37] béo phì nội tạng, còn được gọi là béo phì vùng trung tâm hay béo phì vùng bụng, là một căn bệnh làm tổn hại khả năng trao đổi chất. Không có

insulin, mỡ ở sai vị trí và kháng insulin không thể phát triển.[38] Quả thực, lượng mỡ tích tụ bị tan biến khi mức insulin thấp được duy trì. Insulin là thứ cần thiết để chuyển ca-lo dư thừa thành mỡ và duy trì nó dưới dạng mỡ.

Bệnh tiểu đường type 2 phát triển không chỉ do cơ thể bị tăng mỡ mà còn do sự tích tụ *mỡ bên trong các cơ quan*. Vấn đề không chỉ là mỡ mà còn là mỡ *ở sai vị trí*. Gan và cơ nhiễm mỡ thúc đẩy sự kháng insulin thường thấy ở tiểu đường type 2 giai đoạn đầu. Tụy nhiễm mỡ thúc đẩy rối loạn chức năng tế bào beta thường thấy ở giai đoạn thứ hai. Khuyết tật kép của tiểu đường type 2 bao gồm:

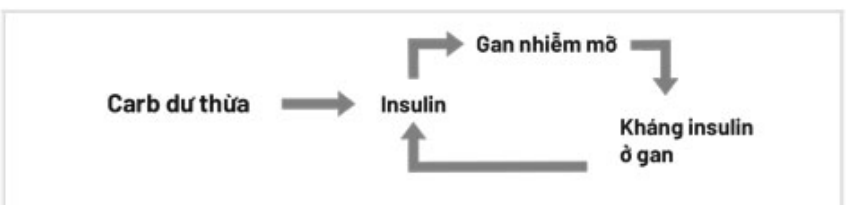
- Kháng insulin gây ra bởi gan và cơ nhiễm mỡ;
- Rối loạn chức năng tế bào beta gây ra bởi tụy nhiễm mỡ.

Điều quan trọng là hai khuyết tật cơ bản này không phải do hai cơ chế hoàn toàn khác nhau gây ra. Chúng là biểu hiện của cùng một vấn đề cơ bản: sự tích tụ mỡ bên trong nội tạng do sự gia tăng insulin trong máu thúc đẩy, thứ vốn do lượng glucose và fructose dư thừa từ thực phẩm gây ra. Về bản chất, *quá nhiều đường* gây ra tiểu đường type 2. Đây là câu trả lời đơn giản, trực quan và chính xác nhất.

TỔNG KẾT VỀ HAI VÒNG LUẨN QUẨN

CÓ HAI VÒNG luẩn quẩn duy trì bệnh tiểu đường type 2: một ở gan và một ở tụy. Vòng luẩn quẩn ở gan phát triển trước. Ăn quá nhiều glucose và fructose dẫn đến sự gia tăng insulin trong máu, gan nhiễm mỡ rồi đến kháng insulin. Kháng insulin cao kích thích thêm sự gia tăng insulin trong máu, tiếp nối vòng luẩn quẩn. Nó lặp đi lặp lại và tình hình dần trở nên xấu đi.

Hình 7.4. vòng luẩn quẩn ở gan (sự kháng insulin)

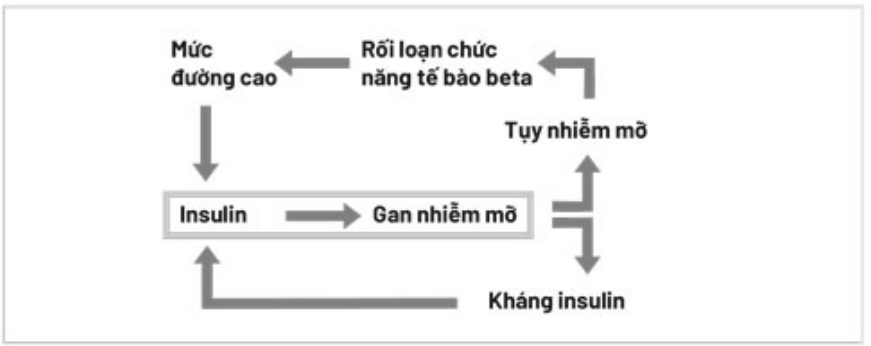


Vòng luẩn quẩn ở gan có thể tiếp diễn trong nhiều năm trước khi vòng luẩn quẩn ở tụy bắt đầu. Gan nhiễm mỡ tự làm giảm sức ép

lên chính nó bằng cách chuyển mỡ mới được tạo ra dưới dạng lipoprotein tỷ trọng vô cùng thấp (VLDL) đến các cơ quan khác, bao gồm các cơ xương và tụy. Gan nhiễm mỡ phát triển khiến kháng insulin của toàn bộ cơ thể trầm trọng hơn. Khi tụy bị tắc nghẽn bởi mỡ, nó không thể tiết insulin bình thường. Mức insulin từng tăng cao để đối phó với mức đường huyết cao nay bắt đầu giảm.

Do không còn sự bù đắp của insulin nên mức đường huyết tăng nhanh, sau cùng dẫn tới chẩn đoán tiểu đường type 2. Mặc dù mức insulin đã giảm, nhưng nó vẫn được kích thích tối đa bởi đường huyết cao. Đây là nỗ lực của cơ thể nhằm phá vỡ vòng luẩn quẩn này. Chúng ta sẽ sớm thảo luận về vấn đề này.

Hình 7.5. vòng luẩn quẩn ở tụy (rối loạn chức năng tế bào beta)



Vòng luẩn quẩn ở gan (kháng insulin) và ở tụy (rối loạn chức năng tế bào beta) cùng nhau tạo nên vòng luẩn quẩn kép, là nguyên nhân của việc phát triển bệnh tiểu đường type 2. Nhưng chúng lại có cùng một cơ chế. Insulin dư thừa khiến mỡ sản sinh ở sai vị trí và xâm nhập vào các cơ quan. Nguyên nhân cơ bản của toàn bộ đại dịch tiểu đường type 2 là sự gia tăng insulin trong máu. Điều này được gây ra bởi việc tiêu thụ quá nhiều đường từ thực phẩm, chủ yếu là glucose và fructose. Nói một cách đơn giản, *tiểu đường type 2 là một căn bệnh hoàn toàn được gây ra bởi quá nhiều đường.* Để hiểu rõ hơn, chúng ta cần phải xét đến tác hại chết người của fructose.

8

Mối liên kết giữa Fructose và kháng Insulin

VÀO NĂM 2009, Robert Lustig, một bác sĩ chuyên khoa nội tiết nhi tại Đại học California, San Francisco, đã thuyết trình một bài giảng có tựa đề: "Sự thật cay đắng về đường". Nhà trường sau đó đã đăng bài giảng lên Youtube trong khuôn khổ loạt video về giáo dục. Điều kỳ lạ xảy ra: đoạn video được lan truyền chóng mặt. Đây không phải là một đoạn video hài hước về mèo, nó là một bài giảng về dinh dưỡng chứa đầy kiến thức sinh hóa và biểu đồ phức tạp.

Bài giảng này đã thu hút sự chú ý của toàn thế giới và chưa từng giảm sức hút. Giờ đây nó đã đạt hơn bảy triệu lượt xem. Thông điệp thu hút sự chú ý của nó là gì? Đường là chất độc hại.

Bác sĩ Lustig không phải là người đầu tiên cảnh báo về sự nguy hiểm của việc ăn quá nhiều đường. Vào năm 1957, nhà dinh dưỡng học lỗi lạc người Anh, bác sĩ John Yudkin, đã cảnh báo rằng đường đóng một vai trò quan trọng trong sự gia tăng của tỷ lệ mắc bệnh tim. Tuy nhiên, thế giới lại chọn cách tuân theo việc kết tội chất béo của bác sĩ Ancel Keys. Sau khi rời khỏi nền y học hàn lâm, Yudkin đã viết cuốn *Pure, White and Deadly* (Tinh khiết, trắng và chết chóc),[2] nhưng gần như không ai để ý đến lời cảnh báo của ông.

Hướng dẫn chế độ ăn cho người Mỹ vào năm 1977 rõ ràng đã cảnh báo công chúng về sự nguy hiểm của việc ăn quá nhiều đường nhưng thông điệp này đã bị lu mờ trong phong trào phản đối chất béo theo sau nó. Chất béo là kẻ thù số một của công chúng và mối lo ngại về sự dư thừa đường đã biến mất dần, giống như tia sáng cuối cùng trong buổi hoàng hôn. Mức tiêu thụ đường tăng dần từ

năm 1977 đến 2000, song hành với sự gia tăng tỷ lệ mắc béo phì. Mười năm sau, tiểu đường type 2 lẽo đẽo theo sau.

Một mình béo phì không thể giải thích được toàn bộ sự bùng phát mới đây của tiểu đường. Một số đất nước với tỷ lệ béo phì thấp lại có tỷ lệ mắc tiểu đường cao, trong khi trường hợp ngược lại cũng xảy ra.[3] Tỷ lệ béo phì của Sri Lanka chỉ là 0,1% trong khoảng thời gian từ 2000 đến 2010, trong khi tỷ lệ mắc tiểu đường đã tăng từ 3% lên 11%. Trong cùng một khoảng thời gian, ở New Zealand, tỷ lệ béo phì tăng từ 23 lên 34% trong khi tỷ lệ tiểu đường giảm từ 8% xuống còn 5%. Mức tiêu thụ đường giải thích được nhiều điều cho sự khác biệt này.

KHÁI NIỆM CƠ BẢN VỀ ĐƯỜNG

CARBOHYDRATE là các loại đường, có thể ở dạng phân tử đơn (còn được gọi là đường đơn hay monosaccharide) hoặc dưới dạng chuỗi (còn được gọi là đường phức hay polysaccharide). Glucose và fructose là những loại đường đơn tiêu biểu. Đường ăn, còn được gọi là sucrose, là carbohydrate kép vì nó chứa một phân tử glucose và một phân tử fructose.

Carbohydrate trong tự nhiên được gọi là chưa tinh chế. Chúng bao gồm các loại đường được tìm thấy trong trái cây, rau củ và ngũ cốc dạng thô. Carbohydrate tinh chế là loại đã được chế biến: ví dụ, lúa mì được xay thành bột mì, lúa gạo được xay xát để dễ nấu; ngô được xử lý bằng các loại axit và men để biến thành si-rô.

Như đã nhắc đến trong chương 5, glucose là loại đường chủ yếu trong máu. Các cụm từ đường huyết và glucose trong máu có cùng ý nghĩa. Mọi tế bào trong cơ thể đều có thể sử dụng glucose và nó tuần hoàn tự do khắp cơ thể. Các tế bào cơ tham lam tiếp nhận glucose với lượng lớn để gia tăng năng lượng nhanh chóng. Các tế bào nhất định, chẳng hạn như hồng cầu, *chỉ* có thể sử dụng glucose để làm năng lượng.

Fructose là loại đường tự nhiên trong trái cây và là loại carbohydrate có vị ngọt nhất trong tự nhiên. Chỉ duy nhất gan mới có thể chuyển hóa fructose và loại đường này không lưu thông tự nhiên trong máu. Não, cơ và các tế bào khác không thể trực tiếp lấy năng lượng từ fructose. Việc nạp fructose không làm thay đổi mức glucose trong máu do chúng là các loại phân tử đường khác nhau. Fructose cũng không trực tiếp tạo ra nhiều phản ứng insulin.

Sucrose được cấu thành từ một phân tử glucose liên kết với một phân tử fructose, tức là nó có một nửa glucose và một nửa fructose. Về mặt hóa học, si-rô ngô cao fructose giống với sucrose, được cấu thành từ 55% fructose và 45% glucose. Fructose tinh khiết thường không được tiêu thụ trực tiếp, dù cho nó có thể là nguyên liệu của một số loại thực phẩm đã chế biến.

Tinh bột – carbohydrate chủ yếu ở khoai tây, lúa mì, ngô và gạo – là chuỗi glucose dài. Được sản sinh bởi thực vật, tinh bột đóng vai trò như một hình thức tích trữ năng lượng. Đôi lúc chúng phát triển dưới lòng đất, chẳng hạn như các loại cây lấy củ, và đôi lúc trên mặt đất, như ngô và lúa mì. Về trọng lượng, tinh bột bao gồm khoảng 70% amylopectin và 30% amylose (đều là chuỗi glucose). Các loài động vật, bao gồm cả con người, xâu chuỗi các phân tử glucose thành glycogen thay vì tinh bột.

Khi ăn, các chuỗi glucose trong tinh bột được phân giải thành từng phân tử glucose và được hấp thu vào ruột. Carbohydrate tinh chế, chẳng hạn như bột mì, được tiêu hóa nhanh chóng, trong khi carbohydrate chưa chế biến, chẳng hạn như các loại đậu, sẽ mất nhiều thời gian để tiêu hóa hơn. Như đã giải thích trong chương 4, chỉ số đường huyết phản ánh rằng các loại carbohydrate khác nhau làm tăng đường huyết lên thêm bao nhiêu. Glucose tinh khiết làm tăng đường huyết mạnh nhất nên nó có giá trị tham khảo ở mức cao nhất là 100. Mọi loại thực phẩm khác đều được đo dựa trên mốc này.

Các loại đường khác, chẳng hạn như fructose hay lactose (loại đường ở trong sữa), không làm tăng đáng kể mức đường huyết nên chúng có chỉ số đường huyết thấp. Do sucrose có một nửa là glucose và một nửa là fructose nên nó có chỉ số đường huyết ở mức trung bình. Chỉ có phần glucose trong sucrose làm tăng đáng kể mức đường huyết.

Fructose, do không làm tăng mức đường huyết hay insulin, từng được coi là lành tính hơn các chất làm ngọt khác trong nhiều năm. Một chất làm ngọt hoàn toàn tự nhiên ở trong trái cây và không làm tăng chỉ số đường huyết chắc chắn nghe có vẻ rất lành mạnh. Tuy nhiên, mặt xấu của nó lại không hề được nhận ra trong nhiều thập kỷ. Sự độc hại của fructose là vô hình khi nhìn vào mức đường huyết; nó chỉ lộ diện khi chú ý vào sự tích tụ dần dần của mỡ trong gan.

LIỀU LƯỢNG TẠO RA CHẤT ĐỘC

BÁC SĨ mang quốc tịch Thụy Sĩ-Đức Paracelsus (1493-1541), người sáng lập ngành độc chất học hiện đại, đã tóm gọn một trong những nguyên lý cơ bản nhất của chuyên ngành này trong câu nói "Liều lượng tạo ra chất độc". Ý nghĩa chính là một lượng quá lớn của bất kỳ thứ gì cũng đều có thể gây hại, dù cho nó thường được coi là có lợi. Quá nhiều ôxy cũng có thể gây độc. Nước có thể trở nên độc hại ở mức độ cao. Fructose cũng không phải ngoại lệ.

Trước năm 1900, trung bình một người tiêu thụ khoảng 15-20 g fructose mỗi ngày. Toàn bộ đều từ trái cây tươi, thứ đóng góp rất ít fructose vào chế độ ăn của chúng ta. Ví dụ, 100 g táo có chứa 7,6 g đường; con số này ở bưởi chỉ là 1,2 g. Đến Thế chiến thứ hai, mía và củ cải đường được trồng trên quy mô lớn, khiến sucrose, loại đường có trong hai cây này trở nên rẻ và phổ biến hơn bao giờ hết. Mức tiêu thụ fructose bình quân trên đầu người mỗi năm tăng lên 24 g mỗi ngày sau khi chiến tranh kết thúc và đạt mức 37 g mỗi ngày vào năm 1977.

Vào những năm 1960, sự phát triển của si-rô ngô cao fructose (HFCS), một dạng sucrose lỏng, đã thay đổi cục diện. Được chế biến từ hàng tấn ngô giá rẻ trồng ở vùng trung tây nước Mỹ, HFCS có chi phí sản xuất thấp hơn nhiều so với các loại đường khác. Để gia tăng lợi nhuận, những công ty thực phẩm lớn đã chạy đua trong việc thay thế sucrose bằng loại đường rẻ tiền hơn này. Không lâu sau, HFCS xuất hiện ở gần như mọi loại thực phẩm đã qua chế biến mà chúng ta có thể tưởng tượng: xốt pizza, xúp, bánh mì, bánh quy, bánh ngọt, xốt cà chua, đồ phết bánh mì.

Mức tiêu thụ fructose đã tăng vọt. Tới năm 1994, trung bình một người tiêu thụ 55 g mỗi ngày, khoảng 10% tổng lượng ca-lo của họ. Mức tiêu thụ fructose cuối cùng đã đạt đỉnh vào năm 2000, sau khi tăng gấp năm lần trong vòng 100 năm. Cụ thể hơn, thanh thiếu niên đã nạp thêm 25% lượng ca-lo ở dạng đường, khoảng 72,8 g mỗi ngày. Trong khoảng thời gian từ cuối những năm 1970 đến 2006, mức tiêu thụ bình quân trên đầu người của các loại đồ uống có đường đã tăng gần gấp đôi, lên đến 141,7 ca- lo mỗi ngày. Các nước sử dụng một lượng lớn HFCS có tỷ lệ mắc tiểu đường tăng thêm 20% so với những nước khác. Nhân tiện, Mỹ là nhà vô địch tuyệt đối về HFCS với mức tiêu thụ bình quân trên đầu người gần 25 kg mỗi năm.[4] *Liều lượng tạo ra chất độc.*

FRUCTOSE VÀ GAN NHIỄM MỠ

FRUCTOSE có mối liên quan chặt chẽ với béo phì và tiểu đường hơn glucose. Từ quan điểm dinh dưỡng, cả fructose lẫn glucose

đều không chứa các chất dinh dưỡng cần thiết. Với vai trò chất làm ngọt, hai thứ này tương tự nhau. Tuy nhiên, fructose có hại tới sức khỏe con người hơn glucose vì cách thức chuyển hóa độc đáo của cơ thể.

Khi mọi tế bào trong cơ thể đều có thể sử dụng glucose làm năng lượng, không có tế bào nào sử dụng được fructose. Chỉ gan mới chuyển hóa được fructose. Trong khi glucose dư thừa có thể được phân tán khắp cơ thể để sử dụng làm năng lượng, fructose nhắm đến gan như một tên lửa được định sẵn mục tiêu.

Khi chúng ta nạp một lượng lớn glucose, chẳng hạn như tinh bột, thứ đường này tuần hoàn tới mọi tế bào, giúp giảm nhẹ gánh nặng. Các tế bào khác ngoài gan chuyển hóa tới 80% tổng lượng glucose đã ăn. Khi ăn, tim, phổi, cơ, não và thận giải quyết phần lớn lượng glucose, chỉ để lại 20% cho gan[5] để chuyển hóa thành glycogen tích trữ.

Mặt khác, khi chúng ta ăn một lượng lớn fructose, nó sẽ hướng thẳng đến gan bởi không tế bào nào khác có thể sử dụng hay chuyển hóa nó. Hãy xem xét ý nghĩa của điều này với một người bình thường nặng khoảng 77 kg. Sucrose cung cấp một lượng glucose và fructose bằng nhau. Trong khi toàn bộ 77 kg của cơ thể chuyển hóa glucose thì lá gan chỉ nặng khoảng 2,2 kg phải một mình chuyển hóa lượng fructose tương đương.

Ngoài ra, gan chuyển hóa fructose thành glucose, lactose và glycogen *mà không bị giới hạn*, tức là bạn ăn càng nhiều, gan sẽ chuyển hóa càng nhiều. Và bởi quá trình chế biến loại bỏ hết chất đạm, chất xơ và chất béo tự nhiên trong carbohydrate nên hiệu ứng gây no của các thành phần này sẽ bị mất đi. Ví dụ, 1.000 ca-lo khoai tây bỏ lò sẽ khiến bạn cảm thấy tương đối no bụng nhưng 1.000 ca-lo nước ngọt có đường thì không, mặc dù cả hai chủ yếu đều là carbohydrate. Điểm khác biệt là: một thứ còn nguyên dạng còn thứ kia thì đã được tinh chế kỹ càng.

Kết quả là chúng ta tiêu hóa carbohydrate tinh chế như HFCS nhanh hơn, và vì không có cảm giác no nên chúng ta sẽ ăn thêm, khiến mức đường huyết tăng lên. Khi glycogen không thể được tích trữ thêm, DNL trực tiếp biến đổi fructose dư thừa thành mỡ trong gan.

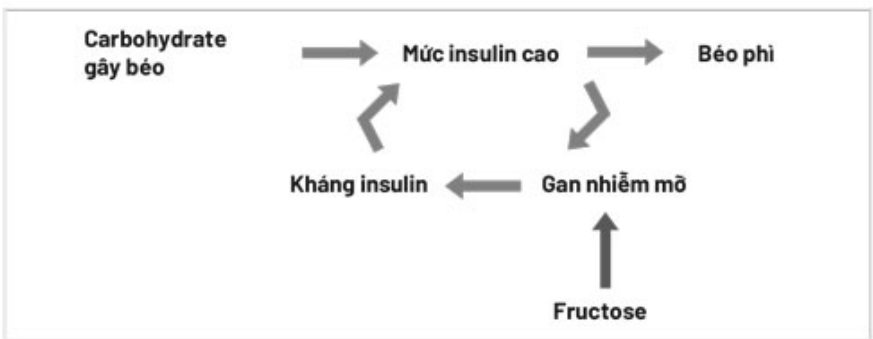
Việc ăn quá nhiều fructose có thể gia tăng DNL lên gấp năm lần[6] và thay thế glucose bằng một lượng fructose tương đương về mặt ca-lo sẽ làm tăng 38% lượng mỡ trong gan chỉ trong vòng 8 ngày.

Gan nhiễm mỡ đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của kháng insulin. Xu hướng gây gan nhiễm mỡ của fructose là độc nhất trong số các loại carbohydrate, *nó không cần nhờ đến mức glucose hay insulin trong máu cao để gây ra sự tàn phá.* Fructose hoạt động hiệu quả như một chuyến tàu tốc hành trong việc gây ra gan nhiễm mỡ, thứ chỉ cách sự kháng insulin một bước ngắn.

Do gan nhiễm mỡ và kháng insulin là nhân tố chủ chốt góp phần gây ra sự gia tăng insulin trong máu và béo phì, điều này có nghĩa là fructose nguy hiểm hơn nhiều so với glucose. Một phép tính nhanh cho thấy, đối với một người có cân nặng trung bình 77 kg, fructose có nguy cơ gây ra gan nhiễm mỡ cao gấp 34 lần, qua đó dẫn tới béo phì và kháng insulin.

Cách thức cơ thể chuyển hóa ethanol (bia rượu) cũng gần giống như vậy. Khi được tiêu hóa, các mô chỉ có thể chuyển hóa 20% lượng bia rượu, 80% còn lại được chuyển thẳng đến gan.[7] Gan chuyển hóa nó thành acetaldehyde, chất kích thích DNL, vậy nên bia rượu, cũng giống như fructose, dễ dàng trở thành mỡ trong gan.[8] Điều này giúp lý giải hậu quả thường được biết đến của việc uống rượu bia, đó là gan nhiễm mỡ.

Hình 8.1. Béo phì do hormone v: Fructose, gan nhiễm mỡ và kháng insulin



FRUCTOSE VÀ KHÁNG INSULIN

CÁC THÍ NGHIỆM chứng minh việc ăn quá nhiều fructose giúp kích thích kháng insulin đã được biết đến sớm nhất vào năm 1980. Các đối tượng khỏe mạnh được nạp quá độ với 1.000 ca-lo fructose mỗi ngày cho thấy độ nhạy insulin của họ giảm đi 25% chỉ sau bảy ngày. Ngược lại, việc ăn quá độ glucose không cho thấy bất kỳ sự suy giảm nào tương tự.[9]

Một nghiên cứu gần đây hơn (vào năm 2009) đã củng cố giả thuyết fructose dễ dàng gây ra kháng insulin qua thí nghiệm ở các tình nguyện viên khỏe mạnh.[10] Họ đã tiêu thụ 25% lượng ca-lo hằng ngày dưới dạng đồ uống Kool-Aid được làm ngọt bằng glucose hay fructose. Mặc dù con số này nghe có vẻ quá mức nhưng nhiều người thực sự tiêu thụ lượng đường cao tương đương trong chế độ ăn của họ. Nhóm sử dụng fructose, thay vì nhóm sử dụng glucose, đã có mức kháng insulin tăng quá cao, thậm chí được phân loại lâm sàng là tiền tiểu đường và sự tiến triển này xảy ra chỉ sau tám tuần tiêu thụ quá mức fructose.

Điều đáng chú ý là cơ thể chỉ mất một tuần nạp quá mức glucose để phát triển kháng insulin, chỉ mất tám tuần để mắc tình trạng tiền tiểu đường. Chuyện gì sẽ xảy ra sau *nhiều thập kỷ* tiêu thụ một lượng lớn fructose? Kết quả là thảm họa của căn bệnh tiểu đường – thứ chúng ta đang phải trải qua.

FRUCTOSE VÀ ĐẠI DỊCH TIỂU ĐƯỜNG TRÊN TOÀN CẦU

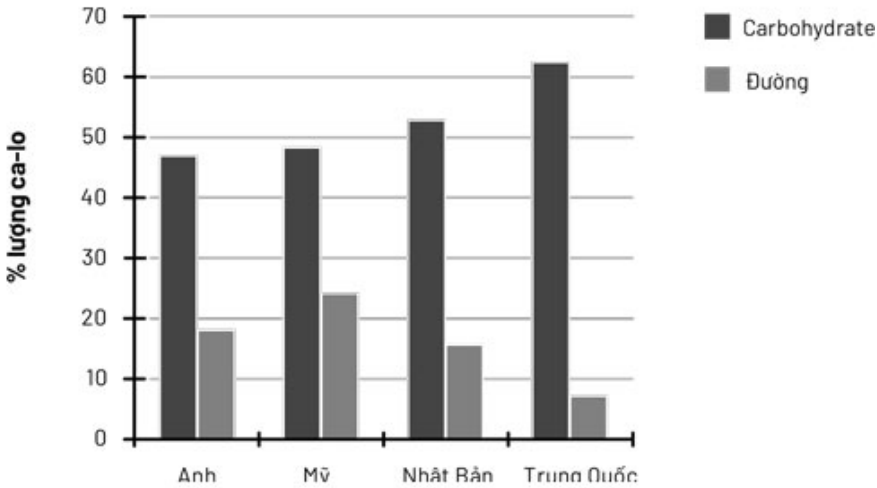
DỮ LIỆU từ hơn 175 quốc gia đã chỉ ra mối liên hệ chặt chẽ giữa việc tiêu thụ đường và tiểu đường, bất kể tình trạng béo phì. Ví dụ, mức tiêu thụ đường ở châu Á đang tăng gần 5% mỗi năm, dù cho tình hình này đã ổn định hoặc giảm đi ở Bắc Mỹ. Kết quả là một cơn sóng thần mang tên tiểu đường. Vào năm 2013, khoảng 11,6% người trưởng thành Trung Quốc bị tiểu đường type 2.[11] Mặc dù vậy, những người Trung Quốc đang được chẩn đoán là mắc tiểu đường lại có chỉ số khối cơ thể trung bình là 23,7, được coi là nằm trong khoảng lý tưởng. Trái lại, các bệnh nhân tiểu đường ở Mỹ có chỉ số khối cơ thể trung bình là 28,7, nằm gọn trong khoảng thừa cân.

Nên nhớ rằng vào năm 1980 chỉ có 1% dân số Trung Quốc mắc tiểu đường type 2. Tình cảnh này phơi bày một nghịch lý rõ ràng vì chế độ ăn truyền thống ở Trung Quốc vốn dựa trên cơm trắng. Mặc dù tiêu thụ một lượng lớn carbohydrate tinh chế nhưng người Trung Quốc rất ít bị béo phì hay tiểu đường type 2. Lý do họ được bảo vệ trước căn bệnh là họ gần như không ăn chút đường nào, Biểu đồ 8.2 cho thấy điều này. Carbohydrate tinh chế, chẳng hạn như cơm trắng, được cấu thành từ các chuỗi glucose dài, trong khi đường ăn có chứa lượng glucose và frucose bằng nhau.

Vào cuối những năm 1990, nghiên cứu INTERMAP đã so sánh chế độ ăn ở Anh, Mỹ, Nhật Bản và Trung Quốc.[12] Mức tiêu thụ đường của Trung quốc đã tăng dần kể từ thời điểm nghiên cứu diễn ra và tỷ lệ mắc tiểu đường cũng tăng theo. Kết hợp với mức tiêu thụ

carbohydrate cao vốn có, người Trung Quốc đang phải đối mặt với thảm họa tiểu đường.

Biểu đồ 8.2. Chế độ ăn truyền thống của Trung Quốc: Nhiều carb, ít đường, không tiểu đường[13]

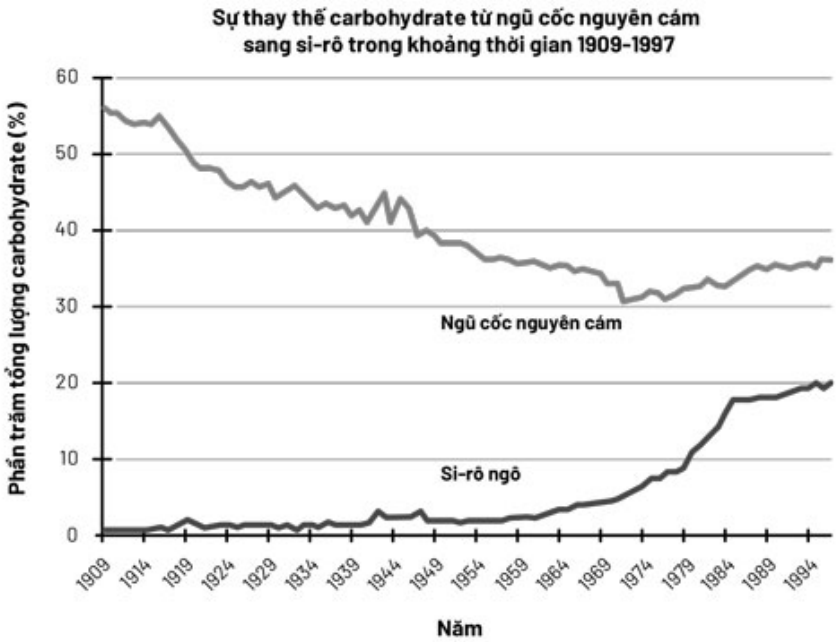


Câu chuyện tương tự cũng đã diễn ra ở Mỹ với một mức độ thấp hơn. Người Mỹ đã dần chuyển từ việc tiêu thụ carbohydrate dưới dạng ngũ cốc sang ăn đường dưới dạng si-rô ngô.[14] Hãy xem Biểu đồ 8.3, mức tiêu thụ ngũ cốc lẫn fructose bắt đầu tăng vào cuối những năm 1970, kết quả là sự khởi đầu của đại dịch béo phì và tiểu đường type 2.

Đường gây béo hơn bất kỳ loại carbohydrate tinh chế nào khác và nó đặc biệt dẫn đến tiểu đường type 2. Tỷ lệ mắc tiểu đường trong cộng đồng sẽ tăng thêm 1,1% với mỗi 150 ca-lo đường mỗi người ăn thêm hằng ngày.[15] Mỗi 350 ml soda uống thêm mỗi ngày làm tăng 25% nguy cơ mắc tiểu đường và 20% tăng nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa.[16] Không có nhóm thực phẩm nào khác, kể cả chất béo hay chất đạm, cho thấy mối quan hệ đáng kể với tiểu đường.

Tiểu đường có tương quan mạnh mẽ với đường chứ không phải các nguồn ca-lo khác. Việc tiêu thụ quá mức fructose trực tiếp kích thích gan nhiễm mỡ và dẫn đến sự kháng insulin. Việc tiêu thụ si-rô ngô cao fructose, thứ gần như hoàn toàn giống đường về mặt hóa học, cũng có mối tương quan chặt chẽ tương tự với tiểu đường.[17]

Biểu đồ 8.3. sự thay thế carbohydrate từ ngũ cốc nguyên cám bằng HFCs ở Mỹ[18]



Sự tiêu thụ quá mức fructose vốn mang dự cảm không lành. Đâu là sự khác biệt giữa đường và các loại carbohydrate tinh chế khác? Mối liên kết chung với bệnh là gì? Đó là fructose. Bác sĩ Robert Lustig đã đúng. *Liều lượng tạo ra chất độc* – và với liều lượng chúng ta đang ăn, đường là một loại độc tố.

ĐỘC TÍNH CỦA FRUCTOSE

FRUCTOSE đặc biệt độc hại bởi một vài lý do. Thứ nhất, như đã thấy, chỉ duy nhất gan có thể chuyển hóa nó, vậy nên gần như toàn bộ lượng fructose ăn vào đều được tích trữ dưới dạng mỡ. Lượng mỡ dư thừa trong gan trực tiếp gây ra kháng insulin.

Thứ hai, gan chuyển hóa fructose không có giới hạn. Càng nhiều fructose sẽ dẫn đến càng nhiều DNL và mỡ trong gan, quá trình này diễn ra không phụ thuộc vào insulin. Fructose gần như không tự nhiên kích hoạt sự no để làm giới hạn lượng thực phẩm nạp vào cũng như không có cơ chế phanh tự nhiên để làm chậm quá trình tân tạo mỡ quá độ. Đây là nguyên nhân khiến bạn vẫn có thể ăn thêm món ngọt tráng miệng ngay cả sau khi đã dùng bữa.

Thứ ba, fructose không có cơ chế "thoát". Gan tích trữ glucose dư

thừa an toàn và dễ dàng dưới dạng glycogen, phân giải nó thành glucose khi cơ thể cần năng lượng. Mặt khác, cơ thể không thể trực tiếp tích trữ fructose. Khi cơ thể có đủ năng lượng để đáp ứng nhu cầu thực tế, gan chuyển hóa fructose thành mỡ qua một quá trình không thể đảo ngược dễ dàng. Do đó, cơ thể chỉ có thể xử lý một lượng nhỏ fructose. Hãy nhớ, *liều lượng tạo ra chất độc*.

Nhưng độc tính này không dễ nhận ra. Trong thời gian ngắn, fructose có ít rủi ro rõ ràng về mặt sức khỏe vì nó không tác động đến mức đường huyết hay insulin. Thay vào đó, độc tính của nó chủ yếu được thể hiện qua những tác động dài hạn lên gan nhiễm mỡ và kháng insulin, những tình trạng có thể mất tới hàng thập kỷ để biểu lộ. Các nghiên cứu ngắn hạn, do thường tập trung vào insulin, đường huyết và ca-lo, đã bỏ sót tác động dài hạn này, tương tự như khi các nghiên cứu ngắn hạn về việc hút thuốc đã bỏ sót nguy cơ mắc ung thư về dài hạn.

Vậy nên sucrose hay si-rô ngô cao fructose, cả hai đều có thành phần glucose và fructose tương đương nhau, đóng một vai trò *kép* trong béo phì và tiểu đường type 2. Không chỉ là ca-lo rỗng, glucose còn là một loại carbohydrate tinh chế có khả năng kích thích tiết insulin và gây ra gan nhiễm mỡ khi được tiêu thụ với một lượng lớn.

Mặt khác, việc tiêu thụ quá độ fructose trực tiếp gây ra gan nhiễm mỡ và kháng insulin mà không làm xáo trộn đường huyết hay insulin. Fructose gây ra gan nhiễm mỡ dễ hơn gấp nhiều lần so với glucose, qua đó khởi đầu một vòng luẩn quẩn. Kháng insulin dẫn đến sự gia tăng insulin trong máu, từ đó lại dẫn đến kháng insulin.

Do đó, đường, cả glucose lẫn fructose, đều kích thích tiết insulin trong ngắn hạn và dài hạn. Theo cách này, sucrose là mối đe dọa lớn hơn nhiều so với tinh bột, thứ chỉ chứa các loại glucose như amylopectin trong bột mì. Tuy nhiên, trong khi chỉ số đường huyết khiến tác động của glucose trở nên rõ ràng thì tác động của fructose lại hoàn toàn ẩn giấu, khiến các nhà khoa học xem nhẹ vai trò của đường với béo phì suốt một thời gian dài.

Một giải pháp dường như hiển nhiên là thay thế fructose trong chế độ ăn bằng các chất làm ngọt nhân tạo. Trong khi tính sinh hóa của các hợp chất này nằm ngoài phạm vi của cuốn sách, chúng không phải là một giải pháp thỏa đáng cho sự quá tải fructose. Thực tế đã chứng minh: chúng ta đã ngày càng sử dụng nhiều chất tạo ngọt nhân tạo trong chế độ ăn nhưng bệnh tiểu

đường vẫn chưa biến mất. Mặc cho những tranh luận tại sao các chất làm ngọt nhân tạo lại có hiệu quả, điểm mấu chốt vẫn là chúng không hiệu quả.

Vậy nên khi bác sĩ Lustig cất tiếng nói hiếm hoi vào năm 2009 và tuyên bố rằng đường là một thứ độc hại, cả thế giới đã lắng nghe chăm chú. Vị giáo sư khoa nội tiết học này đã chỉ ra sự thật mà trong thâm tâm chúng ta đều biết rõ, bất chấp mọi lời đảm bảo rằng đường không phải là một vấn đề. Với lượng đủ lớn, đường ở bất kỳ dạng nào cũng là độc tố. *Liều lượng tạo ra chất độc*.

9

Mối liên kết với hội chứng chuyển hóa

VIÊC phát hiện ra hội chứng chuyển hóa (MetS), ban đầu gọi là Hội chứng X, là một trong những tiến bộ y học vĩ đại nhất trong 30 năm qua. Chương trình điều trị cho người lớn (ATP III) thuộc Chương trình giáo dục quốc gia về cholesterol (NCEP) của Mỹ vào năm 2005 đã xác định một người mắc hội chứng chuyển hóa khi có ba trong số năm tình trạng sau[1]:

1. Béo phì vùng bụng, được xác định bởi vòng eo: đối với đàn ông là trên 102 cm, đối với phụ nữ là trên 89 cm;

2. Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) ở mức thấp: đối với đàn ông là dưới 40 mg/dL hoặc đối với phụ nữ là dưới 50 mg/dL hoặc đang dùng thuốc;

3. Mức triglyceride cao: trên 150 mg/dL hoặc đang dùng thuốc;

4. Huyết áp cao: huyết áp tâm thu trên 130 mmHg (số lớn nhất) hoặc huyết áp tâm trương trên 85 mmHg (số nhỏ nhất) hoặc đang dùng thuốc;

5. Mức đường huyết khi đang nhịn ăn trên 100 mg/dL hoặc đang sử dụng thuốc.

Hội chứng chuyển hóa tác động đến gần một phần ba dân số trưởng thành ở Bắc Mỹ[2] và nhóm các vấn đề có liên quan với nhau này làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim lên đến *300%*. Hội chứng chuyển hóa cũng làm tăng nguy cơ đột quỵ, ung thư, NASH, PCOS và chứng ngưng thở khi ngủ. Đáng lo ngại hơn, MetS ngày càng

được chẩn đoán nhiều ở trẻ em.[3]

Vậy hội chứng chuyển hóa có liên quan gì đến tiểu đường? Hóa ra chúng có liên quan trên nhiều phương diện.

TÌM HIỂU VỀ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

NĂM 1988, bác sĩ Gerald Reaven thuộc Đại học Stanford đã đưa ra khái niệm về một hội chứng duy nhất trong bài diễn văn khi ông nhận Huân chương Banting và nó là một trong những bài diễn thuyết hàn lâm về tiểu đường được đánh giá cao nhất.[4] Ông gọi nó là Hội chứng X để biểu thị biến số duy nhất đã gây ra hàng loạt vấn đề, thứ mà khi đó chúng ta chưa biết đến. Nhưng nhân tố X này là gì?

Chúng ta bắt đầu hiểu về hội chứng chuyển hóa vào những năm 1950, khi các nhà nghiên cứu chỉ ra sự liên hệ gần gũi giữa mức triglyceride cao và bệnh tim mạch. Họ đã vô cùng ngạc nhiên khi sự gia tăng triglyceride trong máu không phải do ăn quá nhiều chất béo; thay vào đó, nó là hậu quả của việc ăn quá nhiều carbohydrate để rồi bị gia tăng insulin trong máu.[5]

Trong cùng khoảng thời gian đó, các xét nghiệm insulin sớm đã xác nhận rằng nhiều người bị tăng đường huyết ở mức tương đối nhẹ đều có sự gia tăng insulin trong máu ở mức nghiêm trọng. Việc này được lý giải là cơ chế bù đắp nhằm phản ứng lại sự kháng insulin tăng cao. Năm 1963, bác sĩ Reaven đã quan sát thấy các bệnh nhân đau tim thường có cả mức triglyceride cao lẫn sự gia tăng insulin trong máu,[6] qua đó, ông khẳng định chắc chắn mối liên kết giữa hai căn bệnh.

Các nhà nghiên cứu đã ghi nhận mối tương quan giữa huyết áp cao và sự gia tăng insulin trong máu ngay từ năm 1966.[7] Tới năm 1985, nhiều nghiên cứu đã cho thấy rằng phần lớn các ca tăng huyết áp cũng có liên quan chặt chẽ với mức insulin cao.[8]

Hãy luôn nhớ, hội chứng chuyển hóa xác định rằng các bệnh nhân có chung một nhóm yếu tố nguy cơ *cùng nguồn gốc.* Mức đường huyết cao, gây ra bởi sự gia tăng kháng insulin, béo phì vùng trung tâm, huyết áp cao và lượng mỡ bất thường đều phản ánh một vấn đề cơ bản duy nhất.[9] Việc mắc thêm một trong các nhân tố của hội chứng chuyển hóa đều làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch trong tương lai. Trên thực tế, những căn bệnh chủ yếu của thế kỷ 21 – bệnh tim, ung thư, tiểu đường – đều liên quan đến hội chứng chuyển hóa với nguyên nhân chung là nhân tố X. Hóa ra,

nhân tố X đó chính là sự gia tăng insulin trong máu.[10]

Một điều đáng chú ý là mặc dù béo phì, được định nghĩa bởi BMI, thường liên quan đến hội chứng chuyển hóa nhưng MetS cũng được phát hiện ở khoảng 25% số người không bị béo phì và có mức dung nạp glucose bình thường. Điều này một lần nữa nhấn mạnh rằng vấn đề thực chất không phải là béo phì mà là béo phì *vùng bụng*. Tương tự, lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL hay cholesterol "xấu") ở mức cao rõ ràng *không* phải là một trong những tiêu chí xác định sự phát triển hội chứng chuyển hóa. Mặc dù người ta vẫn đang bị ám ảnh về việc hạ mức LDL cholesterol bằng thuốc statin, mức LDL cao không phải là một phần của hội chứng chuyển hóa và có thể không chung nguồn gốc.

Các nghiên cứu gần đây đã ủng hộ và mở rộng khái niệm về một hội chứng duy nhất với cùng nguyên nhân. Hãy xem mọi chuyện phát triển như thế nào.

TỪ GAN NHIỄM MỠ ĐẾN HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

NHƯ CHÚNG TA ĐÃ THẤY ở phần trước, gan nằm ở trung tâm của sự trao đổi chất và dòng dinh dưỡng, đặc biệt đối với carbohydrate và chất đạm. Các dưỡng chất đi vào máu qua tuần hoàn cửa và trực tiếp chuyển đến gan ở ngay sau ruột. Trường hợp ngoại lệ chủ yếu là chất béo, thứ được hấp thụ trực tiếp vào hệ bạch huyết dưới dạng chylomicron. Các chylomicron này đi thẳng vào máu mà không cần qua gan.

Với vai trò như cơ quan chính đảm nhiệm việc tích trữ và phân bố năng lượng, gan là nơi hoạt động chính của hormone insulin. Khi carbohydrate và chất đạm được hấp thu, tuyến tụy sẽ giải phóng insulin vào tĩnh mạch cửa, đường cao tốc hướng đến gan. Nồng độ glucose và insulin thường cao gấp 10 lần trong máu của hệ cửa và gan so với tại các phần còn lại của cơ thể.

Insulin thúc đẩy tích trữ năng lượng thực phẩm để sử dụng sau, một cơ chế cho phép chúng ta sống sót qua các thời kỳ đói kém trong lịch sử nhân loại. Gan ưu tiên tích trữ glucose thừa dưới dạng các chuỗi glycogen dài bởi vì đó là dạng năng lượng dễ tiếp cận. Tuy nhiên, sức chứa glycogen bên trong gan có giới hạn. Hãy nghĩ đến một chiếc tủ lạnh. Chúng ta có thể dễ dàng đưa thực phẩm (glucose) vào trong tủ lạnh (glycogen) và lấy chúng ra. Khi trữ lượng glycogen đã đầy, gan phải tìm một hình thức tích trữ khác cho phần glucose dư thừa. Nó biến đổi glucose thông qua quá trình tân tạo chất béo (DNL) thành các phân tử triglyceride,

còn được gọi là mỡ trong cơ thể.

Sự gia tăng triglyceride trong máu

PHẦN TRIGLYCERIDE này được tạo mới từ glucose *thay vì* chất béo trong thực phẩm. Sự khác biệt này rất quan trọng vì chất béo được tạo ra từ DNL có độ bão hòa cao. Việc ăn carbohydrate từ thực phẩm, *thay vì* chất béo bão hòa, làm gia tăng lượng chất béo bão hòa trong máu. Chất béo bão hòa trong *máu*, chứ không phải trong chế độ ăn, mới có liên quan mật thiết đến bệnh tim.

Khi cần thiết, phân tử triglyceride từ mỡ có thể được phân giải thành ba loại axit béo, có thể được phần lớn các cơ quan sử dụng trực tiếp để làm năng lượng. Quá trình chuyển hóa chất béo thành năng lượng, và ngược lại, rườm rà hơn nhiều so với việc sử dụng glycogen. Tuy nhiên, trữ lượng mỡ có ưu điểm độc nhất là không bị giới hạn. Hãy nghĩ đến một chiếc tủ cấp đông dưới tầng hầm nhà bạn. Mặc dù việc di dời thực phẩm (triglyceride) vào và ra khỏi tủ cấp đông (các tế bào mỡ) khó khăn hơn nhiều, chủ yếu bởi vì bạn phải di chuyển một quãng đường xa hơn, nhưng kích thước của tủ cấp đông cho phép bạn tích trữ một lượng lớn hơn. Tầng hầm cũng có đủ chỗ cho một tủ cấp đông thứ hai hoặc thứ ba nếu cần thiết.

Hai dạng tích trữ này đáp ứng những vai trò khác nhau và chúng bổ sung cho nhau. Glucose được tích trữ, hay glycogen (tủ lạnh), là thứ dễ tiếp cận nhưng trữ lượng có hạn. Mỡ được tích trữ, hay triglyceride (tủ cấp đông), khó tiếp cận nhưng trữ lượng không giới hạn.

Hai nhân tố kích hoạt chính của DNL là insulin và fructose dư thừa từ thực phẩm. Lượng carbohydrate lớn từ thực phẩm, cùng với chất đạm nhưng ở mức độ thấp hơn, kích thích tiết insulin và cung cấp chất nền cho DNL. Khi DNL chạy hết công suất, một lượng lớn mỡ được tạo ra. DNL quá mức cần thiết có thể áp đảo cơ chế xuất mỡ, dẫn đến việc mỡ được lưu lại bất thường trong gan.[11] Khi bạn nhồi nhét ngày càng nhiều mỡ, gan sẽ căng cứng và có thể được chẩn đoán là gan nhiễm mỡ qua siêu âm. Nhưng nếu không phải là gan, nơi thích hợp để tích trữ mỡ sẽ là chỗ nào?

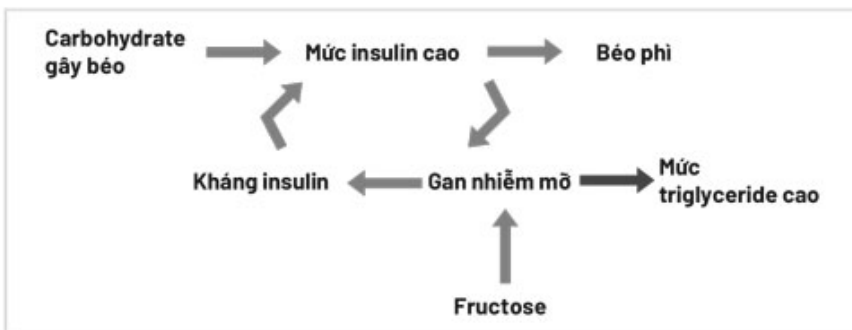
Đầu tiên, bạn có thể thử đốt mỡ để lấy năng lượng. Tuy nhiên, với toàn bộ lượng glucose sẵn có sau mỗi bữa ăn, cơ thể không có lý do gì để đốt phần mỡ mới. Hãy tưởng tượng bạn đến cửa hàng Costco và mua quá nhiều thực phẩm để có thể cất hết trong tủ lạnh. Một lựa chọn là ăn chúng nhưng số lượng quá lớn. Nếu bạn

không thể tống khứ chúng, phần lớn thực phẩm sẽ bị thối rữa. Vậy nên lựa chọn này không khả thi.

"Tủ lạnh" glycogen của bạn đã đầy, lựa chọn duy nhất còn lại là xuất phần mỡ mới tạo (thực phẩm dư thừa) đến khu vực khác. Cơ chế này được gọi là vận chuyển chất béo nội sinh. Về bản chất, triglyceride được gắn kèm các loại đạm đặc biệt để tạo ra lipoprotein tỷ trọng vô cùng thấp (VLDL), thứ được giải phóng vào máu để giảm sức ép cho gan đang tắc nghẽn.[12]

Thêm glucose và fructose từ thực phẩm đồng nghĩa với việc DNL xảy ra càng nhiều, tức là sẽ có thêm VLDL được giải phóng.[13, 14] Sự sản xuất hàng loạt các phân tử VLDL giàu triglyceride là lý do chính khiến mức triglyceride trong huyết tương tăng cao,[15] điều này có thể được phát hiện bằng tất cả các hình thức xét nghiệm cholesterol trong máu. Tóm lại, việc ăn quá nhiều glucose và fructose làm gia tăng triglyceride trong máu.

Hình 9.1. Béo phì do hormone vI: Tác động của mức triglyceride cao



Các chế độ ăn giàu carbohydrate đẩy mạnh giải phóng VLDL và tăng mức triglyceride trong máu thêm 30-40%.[16] Hiện tượng này được gọi là sự gia tăng triglyceride trong máu do carbohydrate và có thể xảy ra chỉ sau năm ngày ăn một lượng lớn carbohydrate. Bác sĩ Reaven đã khẳng định rằng sự gia tăng insulin trong máu và fructose cùng chịu trách nhiệm cho phần lớn sự gia tăng của mức triglyceride trong máu.[17] Nói một cách đơn giản, mức insulin cao và ăn nhiều fructose là nguyên nhân khiến mức triglyceride trong máu tăng cao. Vấn đề là *có quá nhiều đường*.

Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) ở mức thấp

KHI CÁC PHÂN TỬ VLDL luân chuyển qua máu, insulin kích thích

hormone lipoprotein lipase (LPL), thứ có mặt trong các vi mạch của cơ bắp, tế bào mỡ và tim. LPL vận chuyển các triglyceride từ máu đi vào các tế bào mỡ để tích trữ an toàn.

Khi VLDL giải phóng triglyceride, các phân tử trở nên nhỏ và đậm đặc hơn; chúng được gọi là VLDL tàn dư, và sẽ được gan hấp thụ lại. Gan giải phóng lần lượt các tàn dư này trở lại máu dưới dạng lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), một trong các chỉ số được sử dụng để đánh giá lượng cholesterol trong máu và thường được coi là cholesterol "xấu".

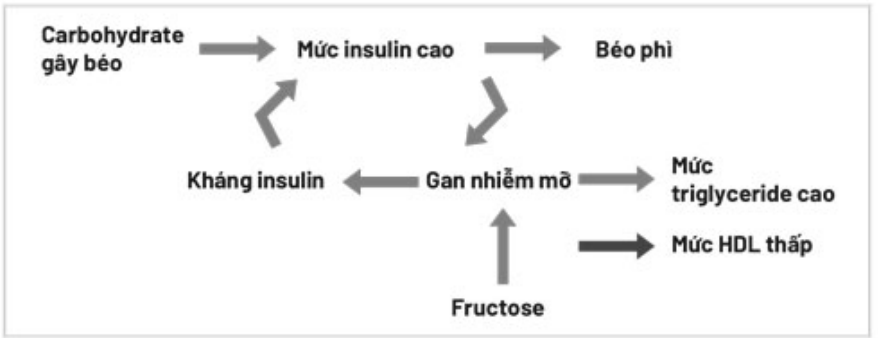
Mức triglyceride trong máu cao có thể được sử dụng độc lập để dự đoán chính xác bệnh tim mạch,[18] không thua gì so với LDL, dấu hiệu thường khiến bác sĩ và bệnh nhân lo ngại nhất. Sự gia tăng triglyceride trong máu làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch lên tới 61%,[19] và mức triglyceride trung bình đã gia tăng không ngừng ở Mỹ kể từ năm 1976. Khoảng 31% người lớn ở Mỹ có mức triglyceride tăng cao,[20] mặc dù bản thân sự gia tăng triglyceride trong máu thường không gây ra bệnh tim bởi vì các loại thuốc làm hạ mức triglyceride không làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch.[21]

Mức LDL cao rõ ràng *không* phải là một tiêu chí xác định sự phát triển hội chứng chuyển hóa, thay vào đó là lipoprotein tỷ trọng cao (HDL, loại cholesterol "tốt"), một tình trạng khác có liên quan đến hội chứng chuyển hóa. Một nghiên cứu đột phá mang tên Framingham đã xác định rằng mức HDL thấp có liên hệ chặt chẽ với bệnh tim[22] và có khả năng dự đoán bệnh tim tốt hơn nhiều so với LDL.

Mức HDL thấp được phát hiện là có sự liên hệ chặt chẽ với mức triglyceride cao: hơn 50% bệnh nhân với mức HDL thấp cũng có mức triglyceride cao. Mức triglyceride cao kích hoạt protein trung chuyển lipid máu (CETP), loại protein có tác dụng làm hạ mức HDL. Do có liên hệ mật thiết với triglyceride nên không có gì đáng ngạc nhiên khi các chế độ ăn ít carbohydrate làm tăng mức HDL,[23] thậm chí còn không phụ thuộc vào việc giảm cân. Cũng như với triglyceride, mức HDL thấp không gây ra bệnh tim nhưng là một dấu hiệu quan trọng.[24]

Tuy nhiên, có thể thấy rõ, đặc điểm điển hình của hội chứng chuyển hóa – mức triglyceride cao và mức HDL thấp – là kết quả của VLDL dư thừa,[25] thứ bắt nguồn từ sự gia tăng insulin trong máu, vốn xuất phát từ việc ăn quá nhiều glucose và fructose. Một lần nữa, vấn đề là *có quá nhiều đường*.

Hình 9.2. Béo phì do hormone vII: Gan nhiễm mỡ " HDL ở mức thấp



Béo phì vùng bụng

CÁC TẾ BÀO MỠ sẽ lớn hơn khi chúng tích trữ triglyceride. Điều này không đặc biệt nguy hiểm cho sức khỏe con người vì các tế bào mỡ vốn được tạo ra với mục đích đó. Nhưng việc trở nên quá béo là một điều nguy hiểm theo quan điểm tiến hóa bởi vì những con vật béo thường bị ăn thịt.

Các tế bào mỡ bảo vệ bản thân chúng khỏi sự bành trướng quá mức bằng cách giải phóng hormone leptin. Tín hiệu này báo cho vùng dưới đồi của não rằng chúng ta cần giảm mỡ. Chúng ta dừng ăn, insulin giảm và chúng ta giảm cân. Theo cách này, béo phì hoạt động như phòng tuyến đầu tiên chống lại sự gia tăng insulin trong máu.

Insulin khuyến khích sự tích trữ mỡ trong khi leptin cố gắng giảm bớt mỡ. Nếu leptin trở nên mạnh hơn, cân nặng và khối lượng mỡ sẽ cùng giảm. Phản hồi này sẽ giữ chúng ta ở mức cân nặng lý tưởng. Vậy tại sao chúng ta lại trở nên béo phì? Nó xảy ra khi insulin duy trì ở mức cao trong một khoảng thời gian dài, hiện tượng thường diễn ra khi tồn tại sự kháng insulin.

Nếu bạn có quá nhiều mỡ, leptin sẽ được giải phóng để làm giảm lượng thực phẩm nạp vào. Insulin giảm và bạn sẽ giảm cân. Trong tình trạng kháng insulin, insulin luôn ở mức cao, ra hiệu cho cơ thể tiếp tục tích trữ mỡ. Do đó leptin cũng luôn ở mức cao. Cũng như mọi loại hormone, phơi nhiễm tạo nên đề kháng, do vậy mức leptin cao tạo ra kháng leptin ở béo phì thông thường. Đây là một cuộc giằng co giữa insulin và leptin, và nếu bạn ăn quá nhiều đường, insulin sẽ là kẻ chiến thắng sau cùng.

Insulin cho phép glucose di chuyển từ máu vào các tế bào. Insulin trong máu luôn luôn được duy trì ở mức cao sẽ nhồi thêm glucose vào gan và tạo ra nhiều mỡ hơn. Khi tình trạng này vẫn tiếp tục, quá trình sản sinh mỡ được đẩy mạnh hết mức sẽ áp đảo các tế bào mỡ. Mỡ sẽ lưu lại, gây ra gan nhiễm mỡ. Fructose được chuyển đổi trực tiếp thành mỡ trong gan và dẫn đến giai đoạn tiếp theo, kháng insulin.

Nếu điều này được tiếp diễn, lá gan sẽ căng phồng và bị tổn thương. Tế bào gan không thể xử lý glucose an toàn nữa, nhưng insulin vẫn cố gắng nhồi nhét thêm vào bên trong. Lựa chọn duy nhất của gan lúc này là từ chối tiếp nhận. Tình trạng này được gọi là kháng insulin và nó phát triển như phòng tuyến thứ hai của cơ thể nhằm chống lại sự gia tăng insulin trong máu.

Gan gấp rút tìm cách làm giảm sự tắc nghẽn mỡ bằng cách xuất triglyceride, khiến mức triglyceride trong máu tăng lên – dấu hiệu kinh điển của hội chứng chuyển hóa. Mỡ tích tụ trong các cơ quan khác, chẳng hạn như tụy, thận, tim và cơ. Sự xuất hiện của mỡ ở quanh vùng bụng trở nên đáng chú ý khi kích thước eo tăng lên, thứ có thể được mô tả là một chiếc bụng bia, hay gần đây người ta gọi nó là "bụng lúa mì". Mỡ ở vùng bụng, còn gọi là mỡ nội tạng, là nhân tố dự báo quan trọng nhất của hội chứng chuyển hóa.[26] Phẫu thuật loại bỏ mỡ nội tạng sẽ đảo ngược tình trạng kháng insulin,[27] trong khi việc loại bỏ mỡ dưới da không có lợi ích chuyển hóa tương tự.[28]

Đường huyết cao

NGOÀI BỤNG, mỡ còn tích tụ trong các cơ quan vốn không được tạo ra để lưu trữ nó. Việc mỡ làm căng phồng gan và cơ vân sẽ làm gia tăng kháng insulin, dù cho tụy làm tăng insulin để giữ đường huyết ở mức tương đối bình thường. Nhưng câu chuyện chưa kết thúc ở đó.

Mỡ sai vị trí làm tắc tụy và cản trở chức năng bình thường của nó, khiến mức insulin giảm. Khi tụy không thể tiếp tục làm tăng insulin trong máu do bị nhiễm mỡ, đường huyết sẽ tăng vọt và dẫn đến triệu chứng khi nó vượt quá ngưỡng thận. Glucose sẽ tràn vào nước tiểu. Các triệu chứng kinh điển của bệnh tiểu đường sẽ xuất hiện: đi tiểu quá mức, khát nước và sụt cân.

Huyết áp cao

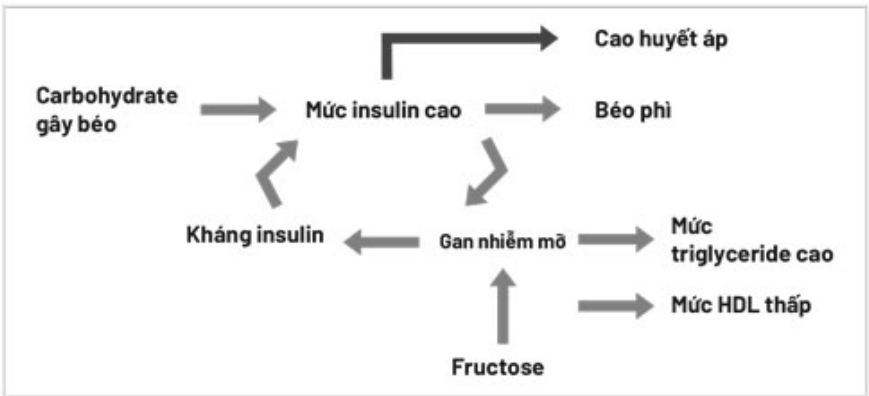
TÌNH TRẠNG này thường được gọi là "sát thủ thầm lặng" bởi vì

tuy không có triệu chứng nhưng nó vẫn có vai trò lớn trong sự phát triển của đau tim và đột quỵ. Phần lớn các ca đều thuộc loại cao huyết áp vô căn do người ta không thể tìm ra nguyên nhân cụ thể của nó; tuy nhiên, sự gia tăng insulin trong máu vẫn là nhân tố quan trọng.

Các nhà nghiên cứu đã lần đầu chỉ ra nồng độ insulin trong máu cao quá mức ở các bệnh nhân cao huyết áp từ cách đây hơn 50 năm.[29] Kể từ đó, nhiều nghiên cứu, chẳng hạn như Nghiên cứu nhóm về sự kháng insulin ở châu Âu,[30] đã xác nhận mối quan hệ này. Mức insulin cao và tăng dần làm tăng nguy cơ cao huyết áp lên gấp đôi ở những người từng có huyết áp ở mức bình thường.[31] Bài đánh giá tổng quan về tất cả các nghiên cứu sẵn có đã ước tính rằng lượng insulin cao trong máu làm tăng 63% nguy cơ mắc tiểu đường.[32]

Insulin làm tăng huyết áp thông qua nhiều cơ chế.[33] Insulin làm tăng cung lượng tim – lực co bóp của tim[3] – và lượng máu tuần hoàn bằng cách tăng cường khả năng tái hấp thụ natri (muối) của thận. Ngoài ra, insulin còn kích thích tiết hormone chống lợi tiểu, khiến cơ thể tái hấp thụ nước. Hai cơ chế giữ muối và nước này cùng nhau làm tăng lượng máu, do đó chúng khiến huyết áp tăng cao hơn. Insulin cũng làm co các mạch máu, gia tăng áp lực trong lòng mạch.[35]

Hình 9.3. Béo phì do hormone VIII: sự gia tăng insulin trong máu và huyết áp cao



TẠI SAO HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA LẠI LÀ VẤN ĐỀ

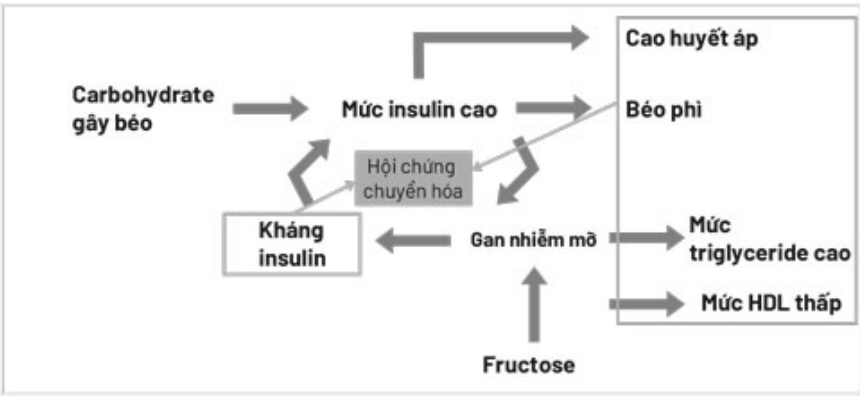
MỖI THÀNH PHẦN của hội chứng chuyển hóa – triglyceride cao, HDL thấp, béo phì trung tâm, đường huyết cao và huyết áp cao –

đều làm gia tăng đáng kể nguy cơ mắc tất cả các bệnh chuyển hóa hiện đại, chẳng hạn như đau tim, đột quỵ, bệnh mạch máu ngoại biên, tiểu đường type 2, Alzheimer và ung thư. Các triệu chứng này hợp thành một nhóm nhưng không phải bệnh nào cũng đều biểu hiện ở mọi người: người này có mức triglyceride thấp, người kia bị đường huyết cao do kháng insulin và một người khác lại bị cao huyết áp. Nhưng sự xuất hiện của một trong những triệu chứng này sẽ làm gia tăng khả năng mắc những triệu chứng khác vì chúng có cùng nguyên nhân gốc rễ.

Ở một bệnh nhân điển hình, tăng dù chỉ 2 kg cân nặng là sự bất thường đầu tiên có thể phát hiện được liên quan đến gia tăng insulin trong máu/kháng insulin, tình trạng này được tiếp nối bởi mức cholesterol HDL thấp. Huyết áp cao, gan nhiễm mỡ và triglyceride cao đều diễn ra sau đó, gần như cùng một lúc. Xuất hiện cuối cùng thường là đường huyết cao, triệu chứng giúp chẩn đoán xác định tiểu đường type 2.

Nghiên cứu Tây Scotland[36] khẳng định rằng gan nhiễm mỡ và mức triglyceride tăng cao thường xuất hiện trước chẩn đoán tiểu đường type 2. Gan nhiễm mỡ thường xảy ra ở giai đoạn đầu của hội chứng chuyển hóa. Mặc dù gần như mọi bệnh nhân mắc hội chứng chuyển hóa đều bị gan nhiễm mỡ nhưng điều ngược lại thì không chính xác. Chỉ có một phần nhỏ bệnh nhân bị gan nhiễm mỡ mắc hội chứng chuyển hóa hoàn chỉnh (xem Hình 9.4).

Hình 9.4. Béo phì do hormone IX: Hội chứng chuyển hóa hoàn chỉnh



Kháng insulin và tiểu đường type 2 không gây ra hội chứng chuyển hóa bởi vì chúng là một phần của hội chứng. *Sự gia tăng insulin trong máu* mới là nguyên nhân của hội chứng này. Cốt lõi

của vấn đề là sự gia tăng insulin trong máu do fructose và glucose dư thừa, nhất là fructose. Hội chứng chuyển hóa, với những thành phần quan trọng của nó là béo phì và tiểu đường type 2, cơ bản được gây ra bởi *quá nhiều đường*.

Béo phì, kháng insulin và rối loạn chức năng tế bào beta đều là các cơ chế bảo vệ. Béo phì cố gắng ngăn chặn DNL áp đảo gan bằng cách tích trữ mỡ an toàn trong các tế bào mỡ. Chúng ta biết điều này thông qua các bệnh nhân mắc một rối loạn do di truyền hiếm gặp có tên là loạn dưỡng mỡ, do thiếu hụt các tế bào mỡ.[37] Các bệnh nhân này đều có đầy đủ các biểu hiện của hội chứng trao đổi chất – gan nhiễm mỡ, mức triglyceride tăng cao và mức kháng insulin cực cao – nhưng không hề bị tăng cân. Đối với chứng loạn dưỡng mỡ ở loài gặm nhấm, việc cấy ghép tế bào mỡ vào những con chuột không có mỡ này sẽ hoàn toàn chữa lành hội chứng chuyển hóa.

Các tế bào mỡ thực ra mang lại sự bảo vệ trước hội chứng chuyển hóa thay vì gây ra nó. Tại sao? Bởi vì nếu không có chúng, mỡ bắt buộc phải tích trữ bên trong các cơ quan, gây ra hội chứng chuyển hóa. Nếu mỡ có thể được tích trữ bên trong các tế bào mỡ, thiệt hại về mặt trao đổi chất sẽ không xuất hiện. Béo phì là phòng tuyến đầu tiên chống lại vấn đề gốc rễ của gia tăng insulin trong máu/kháng insulin.

Tương tự, kháng insulin là nỗ lực của cơ thể nhằm ngăn chặn mỡ tích lũy bên trong các nội tạng. Gan từ chối nạp thêm glucose bởi vì nó đã quá đầy và kết quả có thể nhìn thấy là kháng insulin, biểu hiện của cơ chế bảo vệ thứ hai.

Phòng tuyến cuối cùng là việc tụy ngừng tiết insulin. Mức đường huyết gia tăng nhanh chóng, vượt quá ngưỡng của thận và gây ra tất cả các triệu chứng kinh điển của bệnh tiểu đường. *Lượng glucose độc hại đã được thải ra khỏi cơ thể an toàn và không thể gây thêm ảnh hưởng đến trao đổi chất*. Vấn đề cốt lõi của việc có quá nhiều glucose và insulin đã được xử lý nhưng cái giá phải trả là triệu chứng tiểu đường. Vấn đề cơ bản là có quá nhiều đường và cơ thể đã gắng hết sức để đẩy chúng vào nước tiểu.

Mọi tình trạng mà chúng ta từng cho là vấn đề – béo phì, kháng insulin và rối loạn chức năng tế bào beta – thực ra đều là *giải pháp* của cơ thể cho một nguyên nhân gốc rễ duy nhất – *quá nhiều đường*. Và khi chúng ta hiểu được gốc rễ, câu trả lời cho tất cả các vấn đề này, bao gồm cả tiểu đường type 2, lập tức trở nên rõ ràng. *Chúng ta cần loại bỏ đường và giảm insulin*.

Nếu chúng ta không thể loại bỏ vấn đề quá nhiều đường, quá nhiều insulin và mỡ sai vị trí, căn bệnh sẽ chuyển mạn tính và tiến triển nặng dần. Khi điều trị nguyên nhân gốc rễ, tiểu đường type 2 và toàn bộ hội chứng chuyển hóa đều sẽ trở thành *căn bệnh hoàn toàn có thể chữa trị*.

BRUNO

Bruno, 75 tuổi, có tiền sử 30 năm mắc tiểu đường type 2. Căn bệnh gây ra một số tổn thương ở mắt và thần kinh cùng với bệnh thận mạn tính. Ông cũng bị gout, bệnh mạch máu ngoại biên và huyết áp cao. Khi chúng tôi gặp nhau cách đây bốn năm, ông nặng hơn 97 kg và dùng 68 đơn vị insulin mỗi ngày.

Từ khi tham gia chương trình IDM, Bruno đã bắt đầu tuân thủ chế độ ăn ít carbohydrate, có chất béo lành mạnh với chu kỳ nhịn ăn cách ngày kéo dài 36 tiếng. Trong vòng bốn tuần, ông đã có thể hoàn toàn ngừng sử dụng insulin và kể từ đó không cần dùng loại thuốc này nữa. Kết quả này vẫn đang khiến ông cảm thấy kinh ngạc bởi vì ông đã gắn bó với insulin được hơn 20 năm. Ngoài ra, ông không cần phải dùng thuốc điều trị huyết áp hay thuốc hạ cholesterol nữa. Chỉ số A1C mới nhất của ông chỉ là 6,1%, phân loại mắc tiền tiểu đường chứ không còn là tiểu đường nữa.

Bruno đã mau chóng thích nghi với chế độ ăn cùng chu kỳ nhịn ăn mới của mình và cảm thấy việc tuân thủ khá đơn giản, kể cả sau đó vài năm. Ông đã duy trì được mức giảm cân gần 22 kg và thu gọn được 24 cm vòng eo trong hơn bốn năm qua.

RAVI

Ravi, giờ đây 40 tuổi, được chẩn đoán mắc tiểu đường type 2 khi mới 28 tuổi. Sau khi bắt đầu sử dụng thuốc hạ chỉ số đường huyết, liều anh cần ngày càng cao hơn, cho tới khi được kê insulin, loại thuốc anh được thông báo rằng sẽ phải dùng cả đời. Ngoài ra, anh còn có mức cholesterol cao và bị cao huyết áp. Anh dùng 102 đơn vị insulin mỗi ngày, cùng với canagliflozin và metformin. Mặc dù sử dụng thuốc liều cao nhưng chỉ số A1C của anh vẫn là 10,8%, điều này cho thấy mức đường huyết của anh đã hoàn toàn mất kiểm soát.

Khi Ravi tham gia chương trình IDM, anh chuyển sang một chế độ ăn ít carbohydrate, có chất béo lành mạnh và bắt đầu nhịn ăn ba lần một tuần, mỗi lần 36 tiếng. Trong vòng hai tuần, anh có thể

ngừng sử dụng thuốc insulin và mức đường huyết đã tốt hơn bao giờ hết. Trong vòng hai tháng, khi mức cholesterol và huyết áp trở lại bình thường, anh ngừng sử dụng metformin và bác sĩ đã giảm liều lượng thuốc cho cholesterol và huyết áp xuống chỉ còn một phần tư so với trước đây. Ngoài ra, anh giảm được hơn 10 kg cân nặng và thu gọn 18 cm vòng eo. Giờ đây, sau 10 tháng tham gia chương trình, anh tiếp tục sử dụng một loại thuốc duy nhất (không phải insulin), nhưng chỉ số A1C của anh cũng chỉ còn 7,4% và đang tiếp tục được cải thiện.

PHẦN BỐN
LÀM THẾ NÀO ĐỂ KHÔNG ĐIỀU TRỊ TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2

10
Insulin: Không phải câu trả lời cho Tiểu Đường Type 2

PHƯƠNG PHÁP điều trị thông thường cho cả tiểu đường type 1 lẫn type 2 từ lâu đã là việc tiêm insulin ngoại sinh. Insulin ở người, một trong những thành công vĩ đại nhất của khoa học dược phẩm hiện đại, có thể được sản xuất trong phòng thí nghiệm và đóng gói để thuận lợi cho việc tiêm. Trong phần lớn giai đoạn đầu và giữa thế kỷ 20, nghiên cứu tập trung vào tiểu đường type 1, căn bệnh được gây ra do sự thiếu insulin trầm trọng. Nếu không được bổ sung insulin ngoại sinh, các tế bào không thể sử dụng glucose và bị đói, dẫn đến giảm cân không ngừng và sau cùng là tử vong. Căn bệnh từng gây chết người này đã được kiểm soát, nhưng tiêm insulin cũng đi kèm với những biến chứng của nó.

Liều lượng insulin cần được đảm bảo tương ứng với lượng thực phẩm tiêu thụ, đặc biệt là carbohydrate, bởi biến chứng sẽ xảy ra khi lượng đường huyết không còn nằm trong ngưỡng bình thường: dùng thiếu liều gây tăng đường huyết, còn quá liều dẫn đến hạ đường huyết. Hạ đường huyết nhẹ khiến người bệnh đổ mồ hôi và run rẩy, nhưng trường hợp nghiêm trọng có thể dẫn

đến co giật, mất ý thức và tử vong. Trong năm 2014, gần 100.000 ca cấp cứu và 30.000 ca nhập viện đều liên quan trực tiếp đến hạ đường huyết.[1]

Đường huyết quá cao có thể gây ra nhiễm toan ceton ở tiểu đường type 1 và tình trạng hôn mê do tăng thẩm thấu máu không nhiễm ceton ở tiểu đường type 2, tuy nhiên các biến chứng này tương đối hiếm gặp. Mặt khác, cho tới đầu những năm 1990, người ta vẫn chưa rõ liệu tăng đường huyết nhẹ có nguy hiểm đến mức đó hay không. Vì vậy, trong nhiều thập kỷ, thực hành y khoa tiêu chuẩn là giữ đường huyết ở mức hơi cao nhưng dưới 10mmol/L, ngưỡng glucose của thận. Ở mức này, thận có thể tái hấp thu hoàn toàn glucose để nó không tràn vào nước tiểu, do đó tránh được các dấu hiệu tiểu đường điển hình như đi tiểu quá mức và khát nước. Và việc giữ đường huyết ở mức trên bình thường một chút sẽ tránh được hạ đường huyết và các triệu chứng của đường huyết cao. Trong quá khứ, điều này được coi là một sự đánh đổi có thể chấp nhận bởi vì chưa ai tìm ra được bằng chứng rõ ràng rằng mức đường huyết này là có hại. Quan điểm này cuối cùng đã thay đổi vào năm 1993.

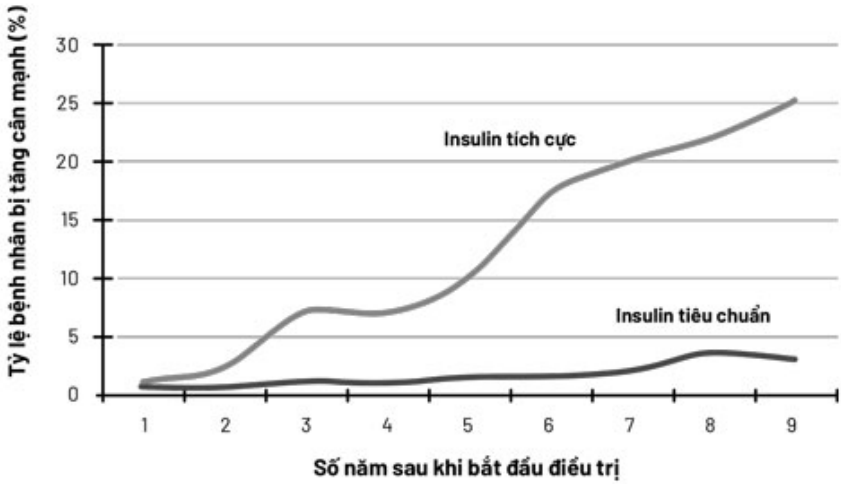
INSULIN VÀ NGỘ ĐỘC GLUCOSE

THỬ NGHIỆM kiểm soát tiểu đường và các biến chứng (DCCT)[2] – một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng quy mô lớn trên các bệnh nhân tiểu đường type 1 được thực hiện trong khoảng thời gian từ năm 1983 đến 1993 – đã chứng minh rằng liệu pháp insulin tích cực, bao gồm kiểm soát chặt chẽ mức đường huyết, có thể mang lại những kết quả có lợi. Việc theo dõi chặt chẽ và tiêm insulin nhiều lần mỗi ngày để giữ đường huyết ở mức gần với bình thường nhất có thể phòng ngừa được tổn thương nội tạng nghiêm trọng do tăng đường huyết: bệnh mắt do tiểu đường đã giảm đi 76%, bệnh thận giảm đi 50% và tổn thương thần kinh giảm đi 60%.

Vào năm 2005, các nhà nghiên cứu đã công bố một nghiên cứu tiếp nối có tên là Dịch tễ học về các can thiệp vào bệnh tiểu đường và các biến chứng (EDIC).[3] Họ đã theo dõi hơn 90% các bệnh nhân đã tham gia DCCT trong tối đa 17 năm và phát hiện ra rằng liệu pháp insulin tích cực đã làm giảm tỷ lệ mắc bệnh tim mạch tới 42%. Hai nghiên cứu này rõ ràng đã thành lập mô hình *ngộ độc glucose* – rằng mức đường huyết cao là độc hại đối với bệnh tiểu đường type 1.

Biểu đồ 10.1. Liệu pháp insulin tích cực dẫn đến sự tăng cân

mạnh[4]



Tuy nhiên, một số bệnh nhân đã phải đánh đổi. Những lần hạ đường huyết trong nghiên cứu DCCT xảy ra thường xuyên gấp ba lần ở nhóm insulin tích cực so với những người được điều trị theo tiêu chuẩn. Các bệnh nhân khác lại bị tăng cân nhiều. Trong suốt chín năm, gần 30% đối tượng trong nhóm này tăng cân rất nhiều, tương đương hơn 5 điểm chỉ số khối cơ thể. Tác động này lớn hơn rất nhiều so với những người nhận được liệu pháp insulin thông thường. Chỉ số khối cơ thể của một phần tư số thành viên của nhóm điều trị tích cực đã tăng từ 24 (bình thường) lên 31 (béo phì). Với những hậu quả về sức khỏe của béo phì, đây là mối lo không hề nhỏ. Những dấu hiệu nguy hiểm đáng quan ngại khác cũng xuất hiện. Sự tăng cân tập trung vào vùng bụng và béo phì trung tâm được biết đến là rất dễ gây ra bệnh tim mạch trong tương lai. Các yếu tố nguy cơ chủ chốt khác như huyết áp và cholesterol trong máu cũng gia tăng.

Theo thời gian, cân nặng, vòng eo và liều insulin tiếp tục tăng không ngừng. Liệu pháp insulin tích cực đã dẫn đến hội chứng chuyển hóa. Bệnh nhân tiểu đường type 1 bị tăng cân nhiều nhất cũng có chỉ số vôi hóa mạch vành (CAC) và độ dày lớp nội-trung mạc động mạch cảnh (CIMT) thuộc loại cao nhất[5]; liều dùng insulin ở mức cao của họ là chỉ số dự báo tin cậy cho tình trạng xơ vữa động mạch tiến triển[6]. Việc sử dụng insulin liều cao để giảm đường huyết đã gây ra tất cả những vấn đề mà dư thừa insulin có thể gây ra: béo phì, hội chứng chuyển hóa và xơ vữa động mạch. Mặc cho các tác dụng phụ như vậy, việc chấp nhận rủi ro sử dụng insulin tích cực vẫn xứng đáng bởi những lợi ích tim mạch của nó

đã được kiểm chứng, *nhưng chỉ cho tiểu đường type 1*.

Tuy nhiên, kiểu ngộ độc glucose này – với suy nghĩ rằng mức đường huyết tăng cao là nguyên nhân chính gây ra tổn thương giết chết cơ quan – lại được chấp nhận cho *cả* tiểu đường type 1 lẫn type 2. Dù chưa được kiểm chứng cho tiểu đường type 2, đó dường như chỉ là vấn đề thời gian. Phương pháp điều trị logic là cung cấp đủ insulin hoặc các loại thuốc khác để giữ đường huyết ở mức bình thường. Ngay cả hiện tại, phần lớn bác sĩ vẫn sử dụng phương pháp điều trị này mặc dù nó chưa được kiểm chứng cho tiểu đường type 2. Nó có hiệu quả không?

NGỘ ĐỘC GLUCOSE VÀ TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2

THỬ NGHIỆM DCCT đã mang lại bước ngoặt khi hình thành mô hình ngộ độc glucose ở tiểu đường type 1. Trong những năm 70, nghiên cứu tiến cứu về tiểu đường ở Anh quốc (UKPDS) được thực hiện với mong muốn chứng minh lợi ích của việc kiểm soát tích cực đường huyết ở tiểu đường type 2.[7] Các nhà nghiên cứu muốn xác định hai điều về phương pháp trị liệu này: thứ nhất, liệu việc kiểm soát tích cực glucose có làm giảm các biến chứng hay không và thứ hai, liệu có sự khác biệt giữa các loại thuốc hay không. Nghiên cứu đã phân chia ngẫu nhiên gần 4.000 bệnh nhân mới được chẩn đoán tiểu đường type 2 thành hai nhóm điều trị bình thường hoặc điều trị tích cực và sử dụng các loại thuốc sẵn có khi đó: insulin, sulfonylureas (SU) và metformin.

Được công bố vào năm 1998, kết quả của UKPDS đã khiến mọi người cảm thấy choáng váng bởi kết quả vô cùng tệ hại. Liệu pháp tích cực gần như không đem lại lợi ích gì đáng kể. Dù thành công trong việc hạ mức đường huyết trung bình nhưng liều dùng cao của thuốc lại gây tăng cân nặng trung bình tới 2,9 kg. Cụ thể hơn, những người thuộc nhóm insulin tăng trung bình khoảng 4 kg. Phản ứng hạ đường huyết cũng gia tăng đáng kể, nhưng những tác dụng phụ này đã được dự đoán trước. Thay vì cho thấy những lợi ích to lớn như trong thử nghiệm DCCT, phương pháp này chỉ đem lại một vài tác dụng nhỏ trong việc giảm thiểu bệnh về mắt. Mười năm kiểm soát đường huyết một cách chặt chẽ cũng không đem lại lợi ích gì cho tim mạch: tỷ lệ đau tim hay đột quỵ không hề giảm. Sự khác biệt đó đã đủ gây sốc, nhưng câu chuyện tiếp theo còn kỳ lạ hơn nữa.

Metformin đã được đánh giá riêng trong nghiên cứu nhánh thứ 34 của UKPDS,[8] tập trung vào những bệnh nhân tiểu đường type 2 bị thừa cân. Metformin đã làm giảm mức huyết sắc tố A1C từ

8% xuống còn 7,4%. Điều này là khả quan nhưng không bằng kết quả khi sử dụng các loại thuốc mạnh hơn như insulin và SU. Mặc dù mức đường huyết giảm không đáng kể, kết quả về mặt tim mạch của loại thuốc này lại thực sự ấn tượng. Metformin làm giảm nguy cơ tử vong liên quan đến tiểu đường tới 42% và giảm nguy cơ bị đau tim tới 39%, tốt hơn nhiều so với các loại thuốc giảm đường huyết mạnh. Nói cách khác, mỗi loại thuốc tiểu đường mà bạn uống có sự khác biệt rất lớn. Metformin có thể cứu sống nhiều mạng người trong khi các loại thuốc khác không thể, tuy nhiên lợi ích của nó gần như không có liên quan gì đến tác dụng hạ đường huyết. Mô hình ngộ độc glucose, được kiểm chứng ở tiểu đường type 1, đã thất bại thảm hại đối với type 2.

Cochrane, một nhóm độc lập gồm nhiều bác sĩ và nhà nghiên cứu tiếng tăm, sau đó đã ước tính rằng kiểm soát glucose chỉ ảnh hưởng đến 5-15% nguy cơ mắc bệnh tim mạch[9]. Thế nhưng câu chuyện vẫn chưa đến hồi kết. Quá mệt mỏi với toàn bộ những tranh cãi và vẫn tự tin về mô hình ngộ độc glucose ở tiểu đường type 2, năm 1999, Viện Y tế Quốc gia ở Hoa Kỳ đã tài trợ thử nghiên cứu ngẫu nhiên có quy mô khổng lồ mang tên Hành động nhằm kiểm soát nguy cơ tim mạch ở bệnh tiểu đường (ACCORD)[10].

Nghiên cứu ACCORD đã tuyển hơn 10.000 người lớn mắc tiểu đường type 2 trên toàn Bắc Mỹ, những người được coi là có nguy cơ cao bị đau tim và đột quỵ. Thử nghiệm này được thiết kế nhằm phần nào tìm hiểu xem liệu việc uống thuốc để kiểm soát tích cực đường huyết có làm giảm nguy cơ đau tim, đột quỵ, tử vong do bệnh tim mạch cũng như các biến chứng liên quan khác hay không.

Một nhóm bệnh nhân được điều trị tiêu chuẩn. Nhóm còn lại nhận được insulin và các loại thuốc khác với liều lượng cao để giảm đường huyết xuống mức gần với bình thường nhất có thể. Những kết quả đầu tiên từ nghiên cứu ACCORD đã được công bố vào năm 2008 và chứng minh được rằng liệu pháp y tế tích cực có thể làm giảm A1C. Thật tuyệt. Nó có đem lại khác biệt gì cho sức khỏe hay không? Chắc chắn là có. *Liệu pháp tích cực đã giết chết người.* Hoàn toàn trái ngược với mong đợi, người bệnh được điều trị tích cực tử vong sớm hơn nhóm được điều trị theo tiêu chuẩn tới 22%, mặc dù – *hoặc cũng có thể là do* – được can thiệp. Điều này đồng nghĩa với việc cứ 95 bệnh nhân được điều trị lại có thêm một ca tử vong. Nghiên cứu không được phép tiếp tục vì lý do đạo đức.

Nhiều nghiên cứu tương tự cũng đã hoàn thành trong cùng khoảng thời gian đó. Kết quả của thử nghiệm ngẫu nhiên có tên Hành động trong việc đánh giá bệnh tiểu đường và tim mạch có đối chứng (ADVANCE), đánh giá việc kiểm soát tích cực đường huyết và các vấn đề tim mạch ở các bệnh nhân bị tiểu đường type 2, đã được công bố cùng lúc với những kết quả của ACCORD.[11] Một lần nữa, chiến lược giảm đường huyết này thất bại trong việc đem lại lợi ích về tim mạch; may thay, nó không làm tăng tỷ lệ tử vong. Trái lại, các loại thuốc hạ huyết áp đã giảm tỷ lệ bệnh tim mạch đúng như mong đợi. Vậy là các loại thuốc này thực sự có lợi cho các bệnh nhân tiểu đường type 2, nhưng các loại thuốc làm giảm đường huyết thì không.

Hai thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên khác đã nhanh chóng được thực hiện để xác nhận những kết quả đáng thất vọng này. Thử nghiệm về Tiểu đường của Bộ Cựu chiến binh (VADT) đã phát hiện ra rằng liệu pháp điều trị tích cực không đem lại lợi ích đáng kể gì cho tim, thận hay bệnh về mắt.[12] Thử nghiệm giảm thiểu hậu quả với can thiệp ban đầu bằng Glargine (ORIGIN) đã điều trị các bệnh nhân tiền tiểu đường bằng việc cho sử dụng insulin sớm.[13] Tỷ lệ mắc bệnh tim, đột quỵ, bệnh về mắt, bệnh mạch ngoại biên không hề giảm, và cũng không có bất kỳ lợi ích đáng kể gì về sức khỏe. Các loại thuốc kinh điển dành cho tiểu đường type 2, bao gồm insulin, metformin, TZD cũng như SU đều đã thất bại hoàn toàn trong việc cải thiện sức khỏe.

Các thử nghiệm ACCORD, ADVANCE và VADT đều theo dõi các bệnh nhân trong khoảng thời gian dài và công bố kết quả chi tiết[14], nhưng gần như chẳng đem lại thông tin gì mới mẻ. Tất cả các thử nghiệm này đều đồng ý rằng việc kiểm soát tích cực glucose bằng thuốc không làm giảm tử vong, hay có bất kỳ lợi ích nào. Không những thế, chúng còn có các tác dụng phụ nghiêm trọng, bao gồm gia tăng nguy cơ bị các phản ứng hạ đường huyết. Mối lo rõ ràng nhất là xu hướng ai cũng biết của các loại thuốc như SU, TZD và insulin khi chúng khiến người bệnh vốn đã béo phì bị tăng cân và có thể dẫn đến các vấn đề về tim mạch sau này. Metformin, không làm tăng insulin, không hề gây béo phì và đây là sự khác biệt quan trọng.

Một bài đánh giá năm 1999 tiết lộ những lo ngại về vấn đề thực sự được lan truyền: tăng insulin trong máu trở nên trầm trọng hơn ở người bệnh đã có quá nhiều insulin. Bác sĩ Richard Donnelly từ Đại học Nottingham, Anh, đã viết: “Những phát hiện đã chỉ ra rằng insulin và sulphonylurea đều có hại như nhau đối với người béo phì, với khả năng là hậu quả của sự gia tăng insulin trong

máu."[15]

Ở tiểu đường type 1, mức insulin trong máu thấp, vậy nên việc bổ sung insulin là hợp lý. Ở type 2, mức insulin trong máu cao, vậy nên việc cấp thêm insulin dường như có vấn đề. Suy cho cùng, đưa rượu cho một kẻ nghiện rượu không phải là một chiến lược đúng đắn, cũng như sử dụng chăn sưởi cho một bệnh nhân sốc nhiệt hay điều trị cháy nắng bằng cách phơi nắng. Cấp thêm insulin cho một người có quá nhiều insulin đương nhiên cũng vậy. Về lý, điều trị tiểu đường type 2 cần tới một phương pháp làm giảm *cả* glucose và insulin, qua đó giảm thiểu sự ngộ độc cả hai chất này.

NGỘ ĐỘC INSULIN VÀ TIỂU ĐƯỜNG KÉP

DO VIỆC kiểm soát tích cực glucose bằng insulin gây tăng cân và hội chứng chuyển hóa – các dấu hiệu nổi bật của gia tăng insulin trong máu – ở cả bệnh nhân tiểu đường type 1 lẫn type 2, và do bệnh nhân tiểu đường type 1 không thể tự tiết insulin, sự gia tăng insulin trong máu này *chỉ* có thể là do điều trị. Điều này nghe có vẻ quen đúng không? Sự gia tăng insulin trong máu dẫn đến kháng insulin. Ở bệnh nhân tiểu đường type 1, quá nhiều insulin gây ra những vấn đề y hệt như ở tiểu đường type 2. Nói cách khác, việc dùng insulin liều cao ở tiểu đường type 1 sẽ dẫn đến tiểu đường type 2. Về cơ bản, những người bệnh này phát triển tiểu đường kép: họ không thể tự tiết insulin và vẫn gặp phải toàn bộ những vấn đề của sự gia tăng insulin trong máu do tiêm insulin ngoại sinh. Quá nhiều insulin gây ra *ngộ độc insulin*.

Bệnh nhân tiểu đường type 1 phải chịu toàn bộ các chứng bệnh như bệnh nhân tiểu đường type 2, nhưng nguyên nhân không phải do sự tăng đường huyết mà là *sự gia tăng insulin trong máu*. Nghiên cứu tiến cứu về biến chứng tiểu đường ở châu Âu (nghiên cứu EURO-DIAB)[16] đã tìm kiếm những yếu tố dự đoán nguy cơ tử vong đối với bệnh nhân tiểu đường type 1. Nó đã phát hiện ra rằng sự ngộ độc glucose, được đo bởi huyết sắc tố A1C, *không* phải là một yếu tố nguy cơ đáng kể. Thay vào đó, yếu tố nguy cơ quan trọng nhất và có thể thay đổi là tỷ lệ eo-hông (thước đo mỡ nội tạng), huyết áp và cholesterol – tất cả đều là dấu hiệu của hội chứng chuyển hóa và sự gia tăng insulin trong máu.

Nhiều nghiên cứu khác đã xác nhận kết quả của EURO- DIAB. Ví dụ, nghiên cứu đoàn hệ về độ tuổi vàng[17] đã theo dõi 400 bệnh nhân mắc tiểu đường type 1, những người đã sống được hơn 5 năm cùng với căn bệnh của mình. Họ đã vượt qua nghịch cảnh và

sống sót. Bí mật của họ là gì? Chắc chắn *không* phải là kiểm soát chặt chẽ đường huyết. Chỉ số A1C trung bình của họ là 7,6%, một số người còn lên tới 8,5-9%, khá cao so với mức tiêu chuẩn được đề ra là 7%. Thực ra, không một bệnh nhân nào tham gia Nghiên cứu đoàn hệ về độ tuổi vàng có A1C ở khoảng bình thường, điều này cho thấy sự ngộ độc glucose không phải là nhân tố chủ đạo. Toàn bộ những người còn sống trong Nghiên cứu đoàn hệ về độ tuổi vàng đều kiểm soát đường huyết không tối ưu nhưng vẫn có sức khỏe tốt. Đặc điểm chung của họ là *liều insulin thấp*. Béo phì, cao huyết áp và các biểu hiện khác của sự gia tăng insulin trong máu đều không hiện diện.

Có hai sự ngộ độc xảy ra. Ở giai đoạn đầu của tiểu đường type 1, ngộ độc glucose là mối lo chính bởi cơ thể không có khả năng tiết đủ insulin. Ở bệnh nhân tiểu đường type 2, đó là hiệu ứng của kháng insulin. Nhưng dù cho là type 1 hay type 2, nếu liên tục tăng liều lượng insulin để hạ đường huyết thì đó chỉ đơn giản là bạn nhận lấy sự ngộ độc insulin nặng hơn để làm giảm đi sự ngộ độc glucose. Và qua thời gian, sự ngộ độc insulin trở thành yếu tố quyết định chính cho sự sống còn bởi vì nó dẫn đến hội chứng chuyển hóa và di chứng của nó là bệnh tim mạch và ung thư. Chiến lược điều trị tối ưu là giảm *cả* đường huyết *lẫn* insulin cùng một lúc.

Chuyện ngụ ngôn về Thị trấn Tiểu đường type 2

BẠN CÓ NHỚ người đẩy khách lên tàu điện ngầm ở chương 6 không? Làm thế nào họ có thể đẩy thêm người lên những toa tàu điện ngầm đã chật cứng hành khách? Và giải pháp đối phó với vấn đề đó nghe lố bịch ra sao? Đó chính là những gì xảy ra khi chúng ta dùng insulin để điều trị tiểu đường type 2.

Khi tôi nói với bệnh nhân mắc tiểu đường type 2 của mình về thứ đang xảy ra trong cơ thể họ, tôi sử dụng một phép so sánh hơi khác đi một chút. Thay vì các tế bào trong cơ thể hay những hành khách trong một toa tàu điện ngầm, hãy tưởng tượng bạn sống ở Phố Gan trong một thị trấn có tên là Tiểu Đường. Mọi người đều thân thiện và để ngỏ cửa nhà họ mà không khóa. Ba lần mỗi ngày, ông Insulin lái xe xuống phố và giao cho mỗi nhà một cốc glucose nhỏ để thưởng thức. Cuộc sống diễn ra rất êm đềm và mọi người đều hạnh phúc.

Dần dần, theo thời gian, ông Insulin xuất hiện ngày càng thường xuyên hơn với những xô glucose đầy ắp. Ông cần phải giao hết glucose trên xe tải mỗi tối, bằng không ông sẽ bị mất việc. Tạm

thời, bạn tích trữ glucose dư thừa trong nhà và cuộc sống lại tiếp diễn. Tuy nhiên, cuối cùng, nhà của bạn sẽ chứa đầy glucose, thứ bắt đầu thối rữa và bốc mùi. Bạn tìm cách nói lý với ông Insulin nhưng vô ích. Mọi ngôi nhà ở mọi con phố đều gặp phải vấn đề tương tự.

Giờ bạn sẽ làm gì? Quá bực tức, bạn la lên: "Tôi không muốn thứ glucose độc hại này nữa! Tôi đã có quá nhiều rồi và không muốn thêm." Bạn khóa cửa trước để ông Insulin không thể tống thêm vào nhà thứ độc hại nào nữa. Một chút glucose thì ổn nhưng lượng glucose ngày càng trở nên vô lý. *Liều lượng đã đạt đến ngưỡng gây độc*. Bạn đang bảo vệ ngôi nhà của mình bằng cách kháng lại tải lượng glucose độc hại của ông Insulin. Đó chính là sự kháng insulin!

Giờ đây ông Insulin thấy việc trút bỏ tải lượng glucose của mình ngày càng khó khăn hơn và ông lo rằng mình sẽ bị đuổi việc. Vậy nên ông đã yêu cầu anh em của mình giúp đỡ. Họ tông vỡ cửa nhà bạn và tống các thùng glucose vào nhà, cho tới khi bạn gia cố cửa trước bằng các thanh thép. Đó là một cuộc chạy đua giữa việc ông Insulin tìm thêm tay sai Insulin và việc bạn gia tăng kháng cự. Càng nhiều insulin thì sự kháng cự càng tăng và ngược lại.

Do có quá nhiều glucose tích trữ trong nhà, bạn chuyển nó thành mỡ, đóng gói và gửi đến chỗ bạn bè ở Đại lộ Tụy, Phố Cơ Vân và những nơi khác. (Bên trong các tế bào của chúng ta tại thời điểm này, glucose đã kích thích insulin và ngập tràn trong gan, kích hoạt DNL biến đổi glucose thành các phân tử mỡ mới. Lượng mỡ dư thừa tích tụ trong gan gây ra tổn thương, khiến lá gan đang căng cứng tự giảm sức ép bằng cách chuyển phần mỡ này đến tụy, cơ vân và các cơ quan ở quanh vùng bụng. Trong khi đó, insulin vẫn đang tìm cách ép glucose vào bên trong và các tế bào gan tự vệ bằng cách gia tăng kháng insulin.)

Quay trở lại Thị trấn Tiểu Đường, mọi cánh cửa đều đã được chặn ba lớp và canh gác bởi những chú chó to lớn. Anh em nhà Insulin giờ đây không thể giao hết đống glucose khổng lồ mà họ có. Glucose bị đổ hết ra mặt phố. Không biết nên làm gì nữa, chuyên gia có tên Bác sĩ Nội Tiết vào cuộc. Ông quyết định rằng glucose thực sự độc hại và đường phố cần phải được dọn dẹp ngay lập tức.

Mặc dù đã có một đống thành viên dòng tộc Insulin lảng vảng xung quanh, Bác sĩ Nội Tiết vẫn quyết định rằng giải pháp tốt nhất là sử dụng thêm insulin. Ông thuê thêm những tên côn đồ Insulin để đẩy thêm glucose vào những ngôi nhà đang kháng cự

nhằm dọn dẹp đường phố. Ông tự an ủi bản thân: "Nhìn kìa, đường phố đã sạch đẹp."

Nhưng sau cùng các ngôi nhà lại bị lấp đầy và tiếp tục gia tăng sự đề kháng. Ngay cả các Insulin được bổ sung thêm cũng không thể nhồi thêm glucose vào trong nữa. Bác sĩ Nội Tiết có loại bỏ được chút glucose nào không? Ông có ngăn được glucose đổ vào thành phố không? Không! Ông chỉ biết đến một giải pháp duy nhất cho mọi vấn đề: cung cấp thêm insulin. Đối với một người đàn ông đang cầm búa, mọi thứ trông đều giống như một chiếc đinh.

Trong cơ thể chúng ta, đường dư thừa đã dẫn đến quá nhiều insulin. Ấy vậy mà giải pháp đang được công nhận là kê thêm insulin. Nếu mức insulin đã quá cao, vậy thì tại sao bạn lại muốn có thêm nó nữa? Thay vì triệt tiêu đường, insulin chỉ di chuyển nó đi khắp cơ thể tới mọi cơ quan. Liều lượng insulin cao hơn chỉ làm tăng sự kháng insulin. Thậm chí khi triệu chứng đường huyết cao được cải thiện, tình trạng bệnh tiểu đường type 2 vẫn trở nên trầm trọng hơn.

Chúng ta chấp nhận rằng mức đường huyết cao là có hại. Nhưng đây là một câu hỏi hiếm khi được đưa ra: Nếu mức đường trong máu cao là độc hại, vậy thì tại sao nó lại không độc hại bên trong các tế bào? Do glucose đi vào các tế bào nhanh hơn tốc độ có thể được sử dụng để làm năng lượng, nó tích tụ bên trong tế bào. Lý do kháng insulin phát triển ở mọi cơ quan với tất cả mọi người khắp thế giới chính là để chống lại lượng đường có hại này. Đó là một *điều tốt*, không phải điều xấu.

Insulin thực tế không loại bỏ đường khỏi cơ thể; nó chỉ đẩy glucose dư thừa ra khỏi máu và ép nó vào các tế bào ở một nơi nào đó: mắt, thận, dây thần kinh, tim. Qua thời gian, mọi cơ quan bắt đầu bị mục rữa bởi có quá nhiều glucose. Việc sử dụng các loại thuốc như insulin để giấu đường huyết vào các mô trong cơ thể là một hành động phá hoại tột bậc. Chìa khóa để điều trị tiểu đường type 2 một cách đúng đắn là loại bỏ đường dư thừa chứ không phải là di chuyển nó khắp cơ thể. Vấn đề nằm ở sự dư thừa *cả* glucose *lẫn* insulin.

SỰ GIA TĂNG INSULIN TRONG MÁU, NGỘ ĐỘC INSULIN VÀ BỆNH TẬT

SỰ GIA TĂNG INSULIN trong máu được coi là vấn đề tiềm tàng từ năm 1924[18], nhưng gần đây các nhà nghiên cứu mới bắt đầu xem xét kỹ các dữ liệu và bằng chứng ở khắp mọi nơi.[19] Quá nhiều

insulin dẫn đến ngộ độc insulin, thứ có mối liên hệ chặt chẽ với nhiều loại bệnh.[20]

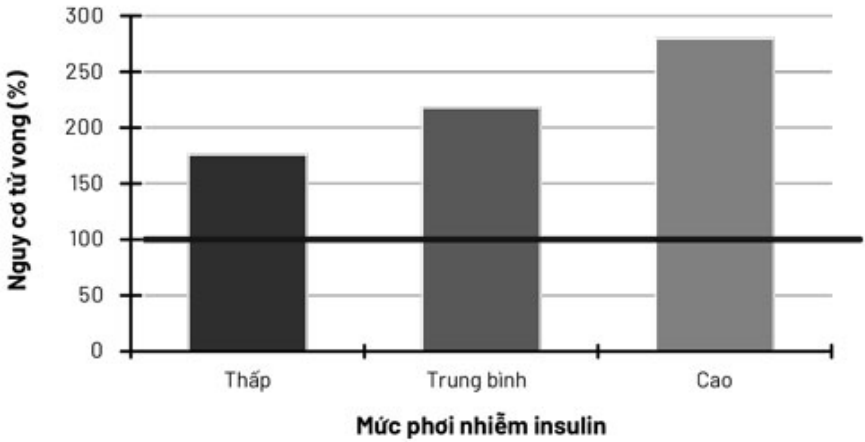
Xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch

MẶC DÙ tiểu đường type 2 có nhiều biến chứng bao gồm tổn thương dây thần kinh, thận và mắt, nhưng quan trọng nhất vẫn là bệnh tật và tử vong liên quan đến tim mạch.[21] Nói một cách đơn giản, phần lớn bệnh nhân tiểu đường tử vong do bệnh tim mạch. Từ năm 1949, các nghiên cứu trên động vật đã chứng minh rằng liệu pháp insulin gây xơ vữa động mạch sớm, tiền thân của đau tim, đột quỵ và bệnh mạch ngoại biên. Insulin tạo điều kiện cho mọi giai đoạn trong quá trình gây viêm đánh dấu sự tiến triển của bệnh, bao gồm sự khởi đầu, sự viêm, sự hình thành tế bào bọt (tế bào chứa mỡ), sự hình thành mảng bám xơ và các tổn thương sớm.[22] Ngoài ra, insulin thúc đẩy sự phát triển mảng bám xơ thông qua các thụ thể insulin[23] trên chính mảng bám, đẩy nhanh sự phát triển của xơ vữa động mạch và làm gia tăng đáng kể nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Qua thực nghiệm, các nghiên cứu này cho thấy rằng việc ngăn chặn insulin dư thừa có thể đảo ngược tình trạng bệnh.[24]

Nếu bạn đang không dùng thuốc tiểu đường, nguy cơ mắc bệnh tim sẽ tăng theo mức độ tăng đường huyết.[25] Insulin làm hạ mức đường huyết, và vì thế được cho rằng sẽ bảo vệ bạn khỏi bệnh tật. Tuy nhiên, điều đó chỉ đúng nếu ngộ độc glucose là thứ gây ra bệnh tim, trong khi điều đó lại không phải vậy. Thứ thường không được cân nhắc là nếu bạn đang không dùng thuốc tiểu đường, mức độ tăng đường huyết phản ánh độ nghiêm trọng của bệnh tiểu đường. Việc đánh đổi ngộ độc insulin để nhận lại ngộ độc glucose rõ ràng chẳng mang lại lợi lộc gì.

Cơ sở dữ liệu Đa khoa ở Anh quốc xác định có hơn 84.000 bệnh nhân tiểu đường được chẩn đoán mới trong khoảng thời gian từ 2000 đến 2010.[26] Liệu pháp insulin không hề làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim, thay vào đó còn làm tăng hơn gấp đôi nguy cơ tử vong. Đối với đau tim, đột quỵ, ung thư và bệnh thận cũng vậy. Insulin có thể làm giảm đường huyết nhưng không thể làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim hay tử vong.[27] Các bệnh nhân với A1C đường huyết ở mức 6% – được coi là kiểm soát tốt, cũng chẳng khá khẩm gì hơn người bệnh có A1C ở mức 10,5%, được coi là tiểu đường không kiểm soát được.[28] Cuối cùng, việc sử dụng insulin mạnh tay có thể làm giảm ngộ độc glucose, nhưng lại đem đến ngộ độc insulin. Giống như tiểu đường type 1, liều insulin cao không hề tốt, thậm chí là rất xấu.

Biểu đồ 10.2. Mức độ sử dụng insulin và sự gia tăng nguy cơ tử vong ở tiểu đường type 2[29]



Những kết quả này không hề xa lạ. Đánh giá về các cơ sở dữ liệu dân số lớn, chẳng hạn như Nghiên cứu tim mạch ở Quebec vào năm 1996, đã xác định sự gia tăng insulin trong máu là một yếu tố nguy cơ chính với bệnh tim.[30] Ở Saskatchewan, Canada, đánh giá trên 12 nghìn bệnh nhân tiểu đường mới được chẩn đoán đã chỉ ra "mối liên quan có ý nghĩa thống kê trên nhiều cấp độ giữa nguy cơ tử vong và mức độ phơi nhiễm insulin".[31] Nó cũng không phải là một hiệu ứng tầm thường. Nhóm với mức insulin cao có nguy cơ tử vong lớn hơn nhóm không sử dụng insulin tới 279%. Việc điều trị tiểu đường type 2 bằng insulin không hề tốt; nó rất tệ. Nói một cách đơn giản, liều lượng insulin càng cao thì nguy cơ tử vong càng lớn.

Ngoài ra, điều trị bằng insulin càng lâu thì nguy cơ mắc bệnh tim mạch càng lớn.[32] Một nghiên cứu năm 2011 đã cho thấy rằng *cả* mức đường huyết thấp lẫn cao đều làm tăng nguy cơ tử vong, và điều đó nhắc lại sự độc hại kép của glucose và insulin. Một lần nữa, sử dụng insulin có liên hệ với gia tăng nguy cơ tử vong lên tới 265%.[33]

Đánh giá của Đại học Cardiff trên khoảng 10% dân số Anh từ 2004-2015 đã chỉ ra mức A1C *thấp* có liên hệ với việc tăng khoảng 53% khả năng tử vong do sử dụng insulin.[34] Trong nghiên cứu này, không có loại thuốc nào khác làm tăng nguy cơ tử vong. Một cơ sở dữ liệu ở Hà Lan đã liên hệ việc sử dụng insulin liều cao hằng ngày với nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao gấp ba lần.[35] Ở các bệnh nhân suy tim, việc sử dụng insulin có liên hệ với tăng nguy

cơ tử vong gấp hơn bốn lần.[36]

Insulin dư thừa rất độc hại, đặc biệt với người mắc tiểu đường type 2, khi insulin của họ luôn rất cao. Cấp thêm insulin sẽ làm giảm đường huyết nhưng cũng làm trầm trọng tình trạng tiềm ẩn gia tăng insulin trong máu. Việc đánh đổi sự ngộ độc insulin để nhận lại sự ngộ độc glucose không hề có lợi.

Ung thư

TIỂU ĐƯỜNG, cũng như béo phì và tiền tiểu đường, làm tăng nguy cơ mắc nhiều loại ung thư khác nhau, bao gồm ung thư vú, ung thư đại tràng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư thận và ung thư bàng quang.[37] Điều này gợi ý rằng các nhân tố khác ngoài tăng đường huyết đóng vai trò chủ chốt trong việc hình thành ung thư, qua đó càng bác bỏ mô hình ngộ độc glucose với tư cách là một nguyên nhân chủ chốt gây bệnh.[38]

Insulin, một hormone nổi tiếng về khả năng thúc đẩy tăng trưởng, có thể khiến khối u phát triển và những người phụ nữ có mức insulin cao nhất có nguy cơ mắc ung thư vú cao hơn gấp 2,4 lần.[39] Béo phì có thể là một nhân tố đóng góp, nhưng sự gia tăng insulin trong máu có liên hệ với nguy cơ mắc ung thư cao hơn, không phụ thuộc vào cân nặng. Những phụ nữ gầy và thừa cân, khi có cùng mức insulin, đều mang nguy cơ mắc ung thư vú tương đương.

Mối liên kết chặt chẽ giữa insulin và ung thư được củng cố bằng việc khám phá ra một đột biến đơn lẻ ở gen gây ung thư PTEN làm gia tăng đáng kể nguy cơ ung thư.[40] Mối liên kết ở đây là gì? Sự đột biến này làm gia tăng tác động của insulin. Nó làm giảm đường huyết và giảm nguy cơ tiểu đường nhưng cũng làm tăng nguy cơ béo phì và ung thư.

Tương tự, các loại thuốc làm tăng ngộ độc insulin có liên hệ với việc tăng tỷ lệ mắc ung thư. Sử dụng insulin làm gia tăng nguy cơ mắc ung thư đại tràng lên khoảng 20% với mỗi năm trị liệu.[41] Cơ sở dữ liệu Đa khoa nước Anh đã chỉ ra insulin làm tăng nguy cơ ung thư thêm 42% so với một loại thuốc hạ đường huyết không làm tăng insulin.[42] Một bài đánh giá về các bệnh nhân mới được chẩn đoán mắc tiểu đường ở Saskatchewan đã tiết lộ rằng việc sử dụng insulin làm gia tăng nguy cơ mắc ung thư thêm 90%.[43]

Thật đơn giản để hiểu được lý do tại sao mức insulin cao lại có lợi cho sự phát triển của tế bào ung thư. Thứ nhất, insulin được biết

đến là một loại hormone tăng trưởng. Thứ hai, các tế bào ung thư rất tích cực trao đổi chất và cần nguồn cung glucose lớn để sinh sôi nảy nở. Insulin làm tăng nguy cơ mắc ung thư và một khi ung thư đã hình thành, mức đường huyết cao cho phép nó phát triển nhanh hơn.

11

Thuốc uống hạ đường huyết: Không phải câu trả lời

TỚI NĂM 2012, hơn 50% dân số Mỹ bị tiểu đường hoặc tiền tiểu đường.[1] Con số đáng kinh ngạc này đồng nghĩa với việc số người bị tiểu đường hoặc tiền tiểu đường ở Mỹ nhiều hơn số người không bị. Nó đã trở thành một tình trạng bình thường mới, và cũng khiến việc bán các loại thuốc insulin và thuốc tương tự insulin trở thành cơ hội kiếm tiền hiếm có trong đời, qua đó lý giải được tại sao loại thuốc này tiếp tục được kê cho bệnh nhân tiền tiểu đường và tiểu đường type 2 dù hoàn toàn vô nghĩa.

Vào năm 2008, một tuyên bố chung được đưa ra bởi Đại học Nội tiết Hoa Kỳ và Hiệp hội Bác sĩ Nội tiết Lâm sàng đã khuyến khích các bác sĩ xem xét việc điều trị bằng thuốc cho các bệnh nhân tiền tiểu đường cho dù Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ vẫn chưa chấp thuận loại thuốc nào.[2]

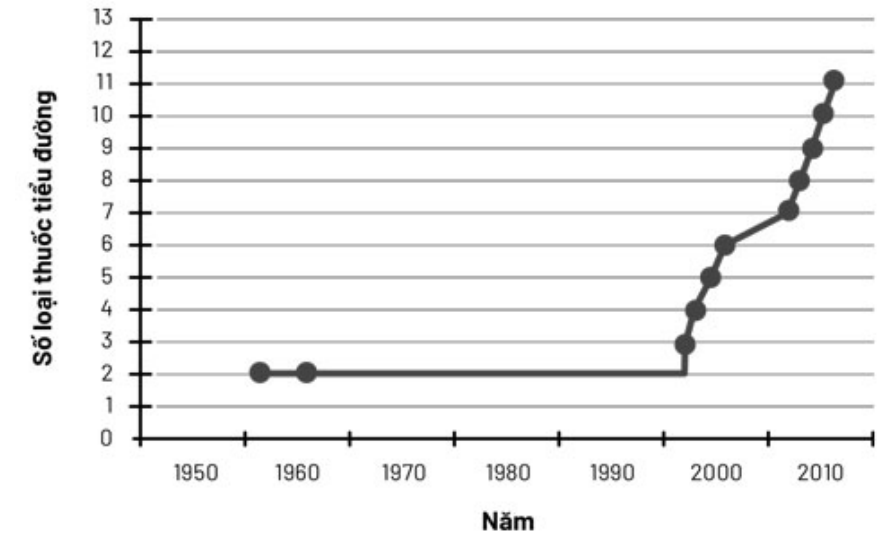
Vào năm 2010, định nghĩa tiểu đường type 2 đã được mở rộng, với mục tiêu có vẻ là nhằm hỗ trợ chẩn đoán sớm và điều trị. Có lẽ không phải tình cờ khi 9 trong số 14 chuyên gia độc lập thuộc ban hội thẩm, những người đã đưa ra khuyến cáo này, hợp tác ở những vai trò khác nhau với các công ty dược phẩm lớn, nơi sản xuất các loại thuốc tiểu đường. Họ trực tiếp hưởng lợi từ nguồn lợi nhuận khổng lồ. Trong quá trình đưa đến quyết định này, từng thành viên đã nhận được hàng triệu đô la và bản thân Hiệp hội Tiểu đường Hoa Kỳ đã nhận được hơn 7 triệu đô la chỉ trong năm 2004 từ các "đối tác" thuộc ngành dược.[3]

Khi bác sĩ Banting phát hiện ra insulin vào năm 1921, ông cho phép các công ty dược phẩm sử dụng loại thuốc này mà không cần trả tiền bản quyền, vì ông thiết tha tin rằng phép màu cứu sống

mạng người này nên được cung cấp cho bất cứ ai cần nó. Mặc dù vậy, insulin – giờ với rất nhiều công thức khác nhau – được ước tính đã khiến cho hệ thống y tế của Mỹ tiêu tốn 6 tỷ đô vào năm 2012,[4] phần nào do sự tăng mạnh về giá. Từ 2010 đến 2015, giá của các loại insulin mới hơn đã tăng từ 168 đến 325%. Năm 2013, Lantus – một loại insulin có tác dụng lâu dài – đã kiếm được 7,6 tỷ đô la, đưa loại thuốc này lên vị trí dẫn đầu danh sách các loại thuốc tiểu đường bán chạy nhất thế giới. Các loại insulin khác chiếm 6 trên 10 vị trí đầu trong danh sách này.

Từ 2004 đến 2013, không ít hơn 30 loại thuốc tiểu đường mới được đưa ra thị trường. Mặc dù có một vài thất bại nhưng tới năm 2015, doanh số của các loại thuốc tiểu đường đã đạt mức 23 tỷ đô la, vượt qua cả doanh thu của Liên đoàn Bóng bầu dục Quốc gia, Liên đoàn Bóng chày Quốc gia và Hiệp hội Bóng rổ Quốc gia cộng lại.[5]

Biểu đồ 11.1. sự gia tăng về độ đa dạng của các loại thuốc tiểu đường[6]



Trọng tâm của việc điều trị tiểu đường type 2 đã luôn là hạ đường huyết bởi vì nó *có liên hệ* với sức khỏe tốt hơn. Mỗi 1% tăng thêm của huyết sắc tố A1C có liên hệ với 18% tăng thêm của nguy cơ mắc các biến cố về tim mạch, 12-14% tăng thêm nguy cơ tử vong và 37% gia tăng nguy cơ mắc bệnh về mắt hoặc bệnh thận.[7]

Nhưng tương quan không đồng nghĩa với quan hệ nhân quả. Việc

hạ đường huyết bằng các loại thuốc, thay vì bằng chế độ ăn và lối sống, không hẳn là có lợi. Hãy xem xét hai bệnh nhân tiểu đường type 2 với cùng chỉ số A1C là 6,5%. Một người không dùng thuốc và người còn lại sử dụng 200 đơn vị insulin mỗi ngày. Hai trường hợp này trông có vẻ giống hệt nhau nhưng thực ra không phải. Trường hợp thứ nhất phản ánh tình trạng tiểu đường nhẹ, trong khi trường hợp còn lại phản ánh tình trạng tiểu đường trầm trọng. Việc sử dụng insuslin không biến tình trạng tiểu đường type 2 trầm trọng thành tình trạng tiểu đường type 2 nhẹ. Rủi ro về tim mạch hoàn toàn khác nhau. Quả thực, insulin có thể không đem lại bất cứ lợi ích nào.

Không có bằng chứng nào cho thấy rằng các loại thuốc insulin mới có hiệu quả hơn loại thuốc ban đầu. Thật vậy, tình trạng sức khỏe của những bệnh nhân tiểu đường type 2 chỉ tồi tệ hơn khi các loại thuốc insulin mới được chỉ định nhiều hơn. Và việc tiêm insulin ngoại sinh không còn chỉ dành cho tiểu đường type 1. Gần một phần ba bệnh nhân tiểu đường ở Hoa Kỳ đang sử dụng một loại insulin nào đó.[8] Số liệu này có chút kinh hoàng, khi 90-95% bệnh nhân tiểu đường ở Mỹ được chẩn đoán type 2, mà với họ, lợi ích của insulin rất đáng ngờ.

Trên thực tế, có các loại thuốc khác dành cho tiểu đường type 2. Một vài nhóm thuốc đang hoặc đã có suốt nhiều năm và vẫn đang được kê cho ngày càng nhiều người bệnh. Dù phổ biến với các bác sĩ, nhưng các loại thuốc uống hạ đường huyết cũng không phải là giải pháp lâu dài cho tiểu đường. Tôi chia các loại thuốc này thành ba nhóm dựa theo tác động của chúng lên insulin và cân nặng. Nhìn chung, càng tăng mức insulin lên cao, chúng càng gây tăng cân và đi kèm với đó là nhiều biến chứng liên quan đến tiểu đường.

CÁC LOẠI THUỐC GÂY TĂNG CÂN

Nhóm thuốc sulfonylurea (SU)

CÁC LOẠI THUỐC thuộc nhóm sulfonylurea (SU) kích thích tụy tiết thêm insulin, qua đó làm giảm đường huyết. Nhóm thuốc này được tìm ra vào năm 1942 và kể từ đó đến nay được sử dụng rộng rãi trong các đơn thuốc. Tới năm 1984, nhóm SU thế hệ thứ hai mạnh hơn đã xuất hiện ở Mỹ. Thuốc được dùng nhiều nhất trong nhóm này bao gồm glyburide, glipizide và glicizide.

Khi xem xét về tiểu đường type 2, Nghiên cứu tiến cứu về tiểu đường ở anh (UKPDS; xem chương 10) đã chứng minh rằng liệu

pháp tích cực sử dụng nhóm thuốc SU gần như không đem lại lợi ích gì trong việc kiểm soát các biến chứng dài hạn của tiểu đường. Mối lo ngại cụ thể là sự tăng cân càng thêm nghiêm trọng ở những bệnh nhân vốn béo phì có thể dẫn đến các vấn đề về tim mạch sau này. Việc tiếp tục theo dõi nghiên cứu UKPDS chỉ cho thấy lợi ích nhỏ về mặt tim mạch: tỷ lệ tử vong đã giảm 13%.[9] Mô hình ngộ độc glucose vừa đủ được hình thành với tiểu đường type 2. Lợi ích của các loại thuốc hạ chỉ số đường huyết là không đáng kể và phải mất đến 20 năm để trở nên rõ ràng. Rủi ro liên quan đến việc gia tăng insulin, đi kèm với đó là sự tăng cân, khó có thể bù lại lợi ích của việc hạ đường huyết.

Các nghiên cứu khác đã minh chứng cho những mối lo này. Một bài đánh giá vào năm 2012 về hơn 250.000 bệnh nhân tiểu đường mới được chẩn đoán trong cơ sở dữ liệu của Bộ Cựu chiến binh trên khắp nước Mỹ đã cho thấy rằng việc bắt đầu điều trị với các loại thuốc SU thay vì metformin làm tăng 21% nguy cơ mắc bệnh tim mạch.[10] Các nghiên cứu từ Anh và những nơi khác ước tính rằng việc sử dụng các loại thuốc SU làm tăng nguy cơ đau tim hoặc tử vong thêm 40-60%.[11] Hơn nữa, những rủi ro này cũng tăng theo liều lượng thuốc.[12] Tức là, liều SU càng cao thì nguy cơ mắc bệnh tim mạch càng lớn.

Năm 2012, một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên, tiêu chuẩn vàng của y học dựa trên bằng chứng, đã xác nhận rằng việc trị liệu ban đầu bằng các loại thuốc SU, thay vì metformin, làm tăng thêm 40% nguy cơ mắc bệnh tim mạch[13] *dù hai loại thuốc này có khả năng kiểm soát đường huyết như nhau*. Không thể đánh giá thấp tầm quan trọng của nghiên cứu này: Hai loại thuốc có khả năng kiểm soát đường huyết như nhau có thể có tác động lên sức khỏe tim mạch hoàn toàn khác nhau. Sự khác biệt chủ yếu là gì? Một loại thuốc thì kích thích insulin và gây tăng cân, trong khi loại thuốc kia thì không. Ngộ độc glucose là như nhau, vì vậy sự khác biệt nằm ở ngộ độc insulin do các loại thuốc SU.

Nhóm thuốc thiazolidinedione (TZD)

TRONG SUỐT những năm 1980 và 1990, các công ty thuốc không phát triển bất kỳ loại thuốc uống hạ chỉ số đường huyết nào bởi vì số bệnh nhân sử dụng chúng quá nhỏ và lợi ích không rõ ràng. Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân tiểu đường và tiền tiểu đường tăng dần đã làm thay đổi hoàn toàn tính kinh tế của các loại thuốc tiểu đường. Vào năm 1999, Cục quản lý Dược phẩm Liên bang (FDA) đã cấp phép cho nhóm thuốc tiểu đường mới đầu tiên sau hơn một thập kỷ, nhóm thuốc thiazolidinedione (TZD). Các loại

thuốc thuộc nhóm này gắn vào thụ thể ở tế bào mỡ, khiến chúng nhạy cảm hơn với insulin và qua đó khuyếch đại hiệu ứng insulin. Vì vậy, các loại thuốc thuộc nhóm TZD như rosiglitazone, được bán ra dưới nhãn hiệu Avandia, và pioglitazone, được bán dưới nhãn hiệu Actos, có thể làm giảm đường huyết nhưng không làm tăng mức insulin; thay vào đó, chúng giúp cơ thể sử dụng insulin hiệu quả hơn.

Đúng như dự đoán, các nghiên cứu đã cho thấy tác động khuếch đại của nhóm TZD có cả mặt tích cực lẫn tiêu cực. Đường huyết giảm nhưng bệnh nhân có thể tăng thêm 3-4 kg mỡ do insulin là nhân tố chủ chốt thúc đẩy sự tăng cân. Chúng cũng giữ nước, thường là ở quanh mắt cá chân nhưng đôi khi là trong phổi, gây khó thở và suy tim sung huyết. Những hậu quả này tương đối nhẹ nhưng đó vẫn chưa phải những thứ tệ nhất.

Tới năm 2007, *Tạp chí y khoa New England* đã đưa tin rằng rosiglitazone bất ngờ làm tăng nguy cơ đau tim.[14] FDA đã nhanh chóng triệu tập một hội đồng cố vấn gồm các chuyên gia độc lập trong năm đó;[15] những cuộc thảo luận tương tự cũng diễn ra ở châu Âu. FDA đã điều tra những lo ngại về việc làm giả dữ liệu trong Nghiên cứu môi trường dân cư và bệnh tim mạch (RECORD), một trong những cuộc thử nghiệm quy mô lớn nhất "kiểm chứng" độ an toàn của rosiglitazone và cuối cùng kết luận rằng những lo ngại về bệnh tim là chính xác.[16] Rosiglitazone có liên quan với 25% gia tăng nguy cơ bị đau tim.

Tới năm 2011, châu Âu, Anh, Ấn Độ, New Zealand và Nam Phi đều cấm sử dụng rosiglitazone, dù FDA vẫn tiếp tục cho phép loại thuốc này được bán ở Mỹ với nhãn cảnh báo dành cho bệnh nhân. Những lo ngại này đã hủy hoại doanh số bán thuốc. Bác sĩ ngừng kê đơn loại thuốc này, bệnh nhân từ chối uống nó và tới năm 2012, doanh số thuốc đã giảm xuống chỉ còn 9,5 triệu đô la.

Sự thất bại này đã để lại một vài thay đổi có lợi về chính sách. Kể từ đó trở đi, mọi loại thuốc tiểu đường đều phải trải qua những cuộc thử nghiệm quy mô lớn về độ an toàn để đảm bảo lợi ích của người sử dụng. Bác sĩ Clifford Rosen, chủ tịch của ủy ban FDA, đã xác định rõ ràng vấn đề chủ chốt. Các loại thuốc mới được chấp thuận chỉ dựa theo khả năng hạ đường huyết của chúng, với giả định chưa được kiểm chứng rằng hiệu ứng này sẽ làm giảm gánh nặng tim mạch. Tuy nhiên, những bằng chứng cho đến nay, bao gồm các nghiên cứu UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT và ORIGIN, đều không thể xác nhận các lợi ích giả định này. Hạ đường huyết gần như không hề liên quan đến việc bảo vệ khỏi tổn

thương nội tạng gây ra bởi tiểu đường type 2.

Loại thuốc thứ hai thuộc nhóm TZD, pioglitazone, đã phải đối mặt với mối quan ngại về ung thư bàng quang. So với các loại thuốc tiểu đường khác, việc sử dụng pioglitazone có liên hệ với 63% gia tăng nguy cơ mắc ung thư bàng quang.[17] Nguy cơ gia tăng theo thời gian sử dụng và liều lượng thuốc.

Những tác dụng phụ vốn được biết trước như tăng cân và giữ nước đã là đủ để khiến các bác sĩ ngập ngừng nhưng nhiều mối lo mới về rủi ro tim mạch và ung thư đã chính thức định đoạt số phận của nhóm thuốc TZD. Ở Bắc Mỹ, chúng hiếm khi được kê vào đơn thuốc và chẳng ai sử dụng.

NHỮNG LOẠI THUỐC KHÔNG ẢNH HƯỞNG TỚI CÂN NẶNG

Metformin

METFORMIN, loại mạnh nhất thuộc nhóm thuốc biguanide, xuất hiện không lâu sau insulin và được mô tả trong các tài liệu khoa học vào năm 1922. Tới năm 1929, hiệu ứng hạ glucose của nó đã được ghi nhận trong các nghiên cứu ở động vật. Nhưng phải tới năm 1957, loại thuốc này mới lần đầu được sử dụng ở người để điều trị tiểu đường. Các loại thuốc thuộc nhóm biguanide hoạt động bằng cách ngăn chặn sự tân tạo đường, qua đó ngăn gan tạo ra glucose. Điều này làm giảm nguy cơ hạ đường huyết và tăng cân vì không làm tăng mức insulin trong cơ thể.

Metformin được đưa vào Dược thư quốc gia Anh vào năm 1958 và xuất hiện ở Canada vào năm 1972. FDA không chấp thuận loại thuốc này ở Mỹ cho tới năm 1994 vì những lo ngại về tác dụng phụ vô cùng hiếm gặp của nó là sự nhiễm toan lactic. Tuy nhiên, với tác dụng cứu sống mạnh mẽ đã được chứng minh ở UKPDS so với các loại thuốc tiểu đường khác, những lợi ích của nó vượt trội đến mức đáng để thử nghiệm và đã trở thành loại thuốc tiểu đường được chỉ định nhiều nhất trên thế giới.

Metformin không làm tăng insulin nên không gây béo phì, do đó không làm bệnh tiểu đường trầm trọng hơn. Vì vậy metformin có vẻ khá tốt. Vấn đề ở đây là metformin (và các loại thuốc khác thuộc nhóm biguanide) không loại bỏ được nguyên nhân gốc rễ của bệnh: đường dư thừa. Hãy nhớ rằng sự gia tăng insulin trong máu gây ra tiểu đường type 2. Mặc dù các loại thuốc nhóm này nhắm đến mức đường huyết nhưng chúng gần như không làm giảm sự gia tăng insulin trong máu. Chúng điều trị triệu chứng,

nhưng do không triệt tiêu được nguyên nhân nên sự kháng insulin tiếp tục gia tăng và tiểu đường được kiểm soát nhưng không bị loại bỏ.

Về mặt lâm sàng, điều này rất hiển nhiên. Khi bắt đầu điều trị với metformin, người ta sẽ không thể ngừng sử dụng nó nếu không có những thay đổi sâu sắc về lối sống. Do đó, metformin có thể kiểm soát bệnh trong một khoảng thời gian nhưng sau cùng, bệnh nhân vẫn sẽ cần tới liều lượng ngày càng cao. Căn bệnh tiềm ẩn tiếp tục tiến triển từ từ.

Nhóm thuốc ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

VÀO NĂM 2006, FDA đã chấp thuận nhóm thuốc mới: thuốc ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Loại thuốc này được tạo ra để làm giảm đường huyết bằng cách ngăn chặn sự phân giải các incretin, loại hormone được giải phóng trong dạ dày để tăng tiết insulin theo phản ứng với thực phẩm. Mức incretin cao kích thích giải phóng insulin; tuy nhiên, phản ứng insulin lại không duy trì liên tục nên loại thuốc nhóm này không gây tăng cân. Nguy cơ hạ đường huyết cũng thấp.

Rất nhiều hy vọng được đặt vào nhóm thuốc mới này nhưng một nghiên cứu hoàn thành vào năm 2013, nghiên cứu SAVOR[18] (Đánh giá về kết quả tác động của saxagliptin lên mạch máu ghi nhận ở các bệnh nhân mắc tiểu đường), cùng Thử nghiệm đánh giá kết quả tim mạch với sitagliptin (TECOS),[19] đã nhanh chóng làm tiêu tan những kỳ vọng này. FDA đã yêu cầu thực hiện cả hai thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên này sau khi rosiglitazone thất bại và không thử nghiệm nào phát hiện ra mối lo ngại về việc sử dụng lâu dài cả hai loại thuốc trên. Tuy nhiên, hai loại thuốc này cũng không đem lại tác dụng bảo vệ khỏi bệnh tim mạch. Chúng giúp hạ đường huyết hiệu quả nhưng không làm giảm nguy cơ đau tim hay đột quỵ. Một lần nữa, mô hình ngộ độc glucose bị chứng minh là sai. Giảm chỉ số đường huyết không giúp bạn trở nên khỏe mạnh hơn.

Mặc dù vậy, sự thật rằng ít ra các loại thuốc này không gây chết người rõ ràng là một lý do đủ tốt để đưa chúng vào đơn thuốc. Vào năm 2015, loại thuốc hàng đầu trong nhóm thuốc ức chế DPP-4 là sitagliptin đã kiếm được 3,86 tỷ đô la, đủ để giúp nó xếp vị trí thứ hai trong bảng xếp hạng các loại thuốc tiểu đường bán chạy nhất thế giới, chỉ đứng sau Lantus, một dạng insulin có tác động lâu dài.[20]

CÁC LOẠI THUỐC GÂY GIẢM CÂN

Nhóm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2)

NHÓM THUỐC MỚI NHẤT là nhóm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2), ngăn chặn sự tái hấp thụ glucose ở thận, cho phép glucose thoát vào nước tiểu, tương tự cơ chế bảo vệ được cơ thể sử dụng trong trường hợp bị tăng đường huyết nghiêm trọng. Chuyện gì xảy ra nếu bạn không ngăn chặn cơ chế bảo vệ này mà tăng cường nó lên?

Trong khi các loại thuốc tiểu đường từ xưa đã làm tăng insulin thì nhóm thuốc ức chế SGLT2 làm giảm insulin[21] bằng cách ép glucose bài tiết ra khỏi cơ thể. Kết quả là mức đường huyết giảm, đồng thời cân nặng, huyết áp và các dấu hiệu cứng động mạch cũng giảm.[22] Do nguyên nhân gốc rễ của tiểu đường-béo phì là sự gia tăng insulin trong máu, cuối cùng, chúng ta cũng có một loại thuốc làm giảm insulin hiệu quả. Liệu điều này có dẫn đến lợi ích về tim mạch được kiểm chứng hay không?

Đây không chỉ là một thành công, mà còn là một thành công vẻ vang. Nghiên cứu EMPA-REG (Empagliflozin: Kết quả tim mạch (CV) vào năm 2015 và tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân mắc tiểu đường type 2)[23] đã cho thấy rằng nhóm thuốc SGLT2 làm giảm tới 38% nguy cơ tử vong. Tin tốt không dừng ở đó. Nó còn giảm được nguy cơ tiến triển bệnh thận tới gần 40% và giảm nhu cầu chạy thận tới 55%.[24] Những lợi ích khó đạt được về tim mạch và thận mà gần như mọi nghiên cứu trước đó đều không thể chứng minh cuối cùng cũng đã được tìm ra.

Đáng chú ý, hiệu ứng hạ đường huyết là rất khiêm tốn. A1C chỉ giảm 0,47%, ít hơn nhiều so với gần như mọi loại thuốc khác đang được sử dụng, nhưng những lợi ích đạt được thì lớn hơn rất nhiều. Kết quả này một lần nữa nhấn mạnh rằng ngộ độc glucose chỉ là một tác nhân nhỏ. Nhóm thuốc ức chế SGLT2 đồng thời làm giảm cả sự ngộ độc insulin và glucose. Những kết quả đạt được là vô cùng tuyệt vời.

Giảm cân là một trong những lợi ích phụ đáng chú ý nhất của nhóm thuốc này. Bệnh nhân không chỉ giảm cân mà còn duy trì được mức cân nặng ngay cả sau hai năm, không giống trong hầu hết các thử nghiệm về chế độ ăn khác. Ví dụ, canagliflozin giúp bệnh nhân giảm thêm được 2,9 kg cân nặng và duy trì được mức giảm cân này.[25]

Tác dụng phụ chủ yếu của nhóm thuốc này là sự gia tăng nguy cơ nhiễm trùng và nhiễm nấm đường tiết niệu do mật độ glucose trong nước tiểu tăng lên. Tuy nhiên, nó tương đối nhẹ và có thể điều trị. Tác dụng phụ nghiêm trọng nhất là sự gia tăng nguy cơ nhiễm toan ceton. Sự kết hợp giữa khả năng bảo vệ cơ quan, hạ đường huyết, giảm insulin và giảm cân đã được kiểm chứng đóng vai trò khuyến khích mạnh mẽ với các bác sĩ khi họ chỉ định loại thuốc mới này. Doanh số bán thuốc đã tăng mạnh vào năm 2017 và một vài chuyên gia phân tích dự đoán rằng doanh thu có thể đạt mức 6 tỷ đô la vào năm 2020.[26]

Nhóm thuốc ức chế alpha-glucosidase

MẶC DÙ đã gây được tiếng vang nhưng thực ra SGLT2 không phải là nhóm thuốc uống hạ chỉ số đường huyết đầu tiên cho thấy những lợi ích về tim mạch đã được kiểm chứng. Một nhóm thuốc giờ đây gần như đã bị lãng quên cũng từng cho thấy những lợi ích tương tự. Acarbose là thuốc uống điều trị tiểu đường được ra mắt lần đầu tại Mỹ năm 1996. Nó ngăn chặn hai loại men alpha-glucosidase và alpha-amylase, những thứ cần thiết cho việc tiêu hóa carbohydrate đúng cách. Việc ngăn chặn hai men này, đồng thời ngăn các loại carbohydrate phức (các chuỗi glucose) phân giải thành các phân tử glucose nhỏ hơn, qua đó làm giảm sự hấp thu. Acarbose về cơ bản tương đương với một chế độ ăn hạn chế carbohydrate.

Nghiên cứu năm 2003 có tên Thử nghiệm Phòng ngừa tiểu đường không phụ thuộc vào insulin (STOP-NIDDM)[27] đã cho thấy rằng acarbose làm giảm nguy cơ mắc các biến chứng về tim mạch tới 49% và giảm 34% tỷ lệ cao huyết áp, dù khả năng giảm mức đường huyết của nó là không mấy ấn tượng. Ngoài những lợi ích chưa từng có ở trên, acarbose cũng làm giảm 1,41 kg cân nặng và 0,79 cm vòng eo. Kết quả này có thể được dự đoán trước bởi việc ngăn chặn hấp thụ carbohydrate từ thực phẩm được mong đợi là sẽ làm giảm mức insulin.

Vào thời điểm được công bố, những lợi ích này được cho là do hiệu ứng hạ đường huyết và người ta mong đợi rằng các loại thuốc giảm đường huyết mạnh hơn sẽ đem lại những lợi ích ấn tượng hơn. Tuy nhiên, đến năm 2008, các cuộc thử nghiệm ACCORD, ADVANCE, VADT và ORIGIN đều không chứng minh được lợi ích của việc giảm chỉ số đường huyết.

Acarbose đã thành công chính ở điều mà các loại thuốc khác thất bại khi làm giảm cả ngộ độc glucose lẫn insulin, thay vì đánh đổi

một trong hai để nhận lấy thứ còn lại. Loại thuốc này vẫn đang được sử dụng rộng rãi ở Trung Quốc và một phần châu Á do có chi phí thấp, nhưng kém phổ biến ở Bắc Mỹ bởi hiệu ứng giảm đường huyết không mạnh bằng các loại thuốc khác và một tác dụng phụ khó chịu là sự đầy hơi.

Nhóm thuốc tương tự peptide 1 giống glucagon (GLP-1)

NHÓM THUỐC TƯƠNG TỰ peptide 1 giống glucagon (GLP-1) là các loại thuốc tiểu đường bắt chước hiệu ứng của các hormone incretin. Thông thường, incretin được tiết ra bởi dạ dày có một số vai trò sinh lý khi bạn ăn thực phẩm. Chúng làm tăng sự giải phóng insulin nhưng cũng làm chậm chuyển động của dạ dày và tăng cảm giác no. Nhóm thuốc ức chế DPP-4 cũng làm tăng mức incretin nhưng nhóm thuốc tương tự GLP-1 có thể đạt mức incretin gấp nhiều lần so với bình thường.

Các incretin làm tăng phản ứng insulin với thực phẩm để giảm đường huyết sau bữa ăn. Sự gia tăng insulin tạm thời này không đủ để gây tăng cân nhưng các incretin làm chậm sự di chuyển của thực phẩm qua dạ dày, gây no, làm giảm lượng thức ăn nạp vào, dẫn đến giảm cân. Tác phụ chủ yếu của nó là buồn nôn và nôn mửa. Thử nghiệm LEADER vào năm 2016 của thuốc Liraglutide thuộc nhóm thuốc tương tự GLP-1 cho thấy cảm giác buồn nôn xảy ra nhiều gấp bốn lần ở nhóm sử dụng loại thuốc này so với nhóm giả dược.[28] Các bệnh nhân dùng thuốc đó trung bình giảm được 2,3 kg so với nhóm giả dược và mức A1C của họ cũng giảm đi 0,4%.

Hiệu ứng hạ đường huyết là tương đối khiêm tốn nhưng những lợi ích về tim mạch của loại thuốc này lại không hề nhỏ. Liraglutide có thể làm giảm khoảng 15% nguy cơ mắc bệnh tim mạch và tử vong. Mặc dù không mạnh bằng nhóm thuốc ức chế SGLT2 hay acarbose, nó vẫn rất nổi bật và hứa hẹn những lợi ích về mặt lâm sàng. Lại một lần nữa, mô hình ngộ độc glucose được chứng minh không thể giải thích được hiện trạng. Những lợi ích về mặt lâm sàng chỉ tăng lên khi cả sự ngộ độc glucose lẫn sự ngộ độc insulin được giảm đi.

SỰ ĐÁNH ĐỔI, THAY VÌ GIẢI PHÁP

CÁC LOẠI THUỐC TIÊU CHUẨN cho tiểu đường type 2 là một sự đánh đổi giữa ngộ độc glucose và ngộ độc insulin. Insulin, TZD và SU đều làm tăng insulin hoặc hiệu ứng của nó để làm giảm sự tăng đường huyết. Hiệu ứng của việc gia tăng insulin trở nên rõ

rệt trên lâm sàng với sự tăng cân. Cái giá của sự kiểm soát đường huyết tốt hơn là liều insulin cao hơn, hay nói cách khác không hề có lợi ích thực nào. Các loại thuốc này chỉ đánh đổi sự ngộ độc glucose nhẹ để lấy lại sự ngộ độc insulin nặng hơn.

Thuốc metformin và DPP-4 sử dụng các cơ chế khác ngoài việc gia tăng insulin để làm hạ đường huyết. Tuy nhiên, chúng cũng không làm giảm insulin, vì vậy kết quả là cân nặng không tăng cũng không giảm. Việc làm giảm ngộ độc glucose trong khi giữ nguyên mức insulin chỉ đem lại lợi ích rất nhỏ. Về mặt lâm sàng, các loại thuốc này không ảnh hưởng đến cân nặng nhưng cũng không làm thay đổi nguy cơ hay lợi ích về tim mạch.

Acarbose, thuốc ức chế SGLT2 và thuốc tương tự GLP-1 đều làm giảm đường huyết nhưng cũng làm giảm insulin và gây giảm cân. Do tiểu đường type 2 là một căn bệnh có đặc điểm là mức đường huyết và mức insulin trong máu tăng cao, các loại thuốc này được dự đoán là có kết quả tốt nhất. Và chắc chắn là như vậy. Với căn bệnh của tình trạng có quá nhiều insulin, làm giảm nó sẽ tạo ra lợi ích. Ba loại thuốc này có thể được gọi là người tốt (giảm insulin, cân nặng và các biến chứng), kẻ xấu (trung tính) và tên vô lại (làm tăng insulin, cân nặng và các biến chứng).

Bảng 11.1. so sánh các loại thuốc uống hạ chỉ số đường huyết dùng trong bệnh tiểu đường type 2

	Giảm cân	Trung tính với cân nặng	Tăng cân
Loại thuốc	Acarbose Nhóm thuốc ức chế SGLT2 Nhóm thuốc tương tự GLP-1	Metformin Nhóm thuốc ức chế DPP-4	Insulin Nhóm thuốc sulfonylurea Nhóm thuốc TZD
Mức insulin	Giảm	Không ảnh hưởng	Tăng

Kết quả tim mạch so với metformin	Giảm đau tim và tử vong	Không ảnh hưởng	Tăng nguy cơ đau tim và tử vong
Kết luận?	**TỐT**	**XẤU**	**VÔ LẠI**

Các loại thuốc uống hạ đường huyết kinh điển chỉ bao gồm các loại thuốc trung tính với insulin hoặc làm tăng mức insulin. Điều này giải thích được lý do tại sao các nghiên cứu gộp đánh giá toàn bộ những tài liệu tới năm 2016, bao gồm 21 thử nghiệm kiểm soát ngẫu nhiên, chỉ có thể kết luận rằng: "Không có bằng chứng có ý nghĩa về hiệu lực dài hạn của insulin đối với bất kỳ kết quả lâm sàng nào ở tiểu đường type 2. Tuy nhiên, nó có xu hướng gây ra các tác dụng phụ có hại về mặt lâm sàng như hạ đường huyết và tăng cân."[29] Nói cách khác, liệu pháp insulin, bao gồm các loại thuốc chỉ kích thích đặc tính giảm đường huyết của insulin, không đem lại lợi ích rõ rệt nào và đi kèm nhiều rủi ro đáng kể. Insulin "có hại hơn nhiều so với các liệu pháp chủ động khác".

Một nghiên cứu tổng quan tương tự trong *Tạp chí Hiệp hội Y khoa Hoa Kỳ* bao gồm toàn bộ những thử nghiệm có liên quan cho tới tháng 3 năm 2016 đã phát hiện ra rằng trong tất cả các nhóm thuốc được xét đến, bao gồm metformin, SU, TZD và nhóm thuốc ức chế DPP-4, không có loại thuốc nào làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch hay các biến chứng khác.[30]

Quan trọng hơn, các loại thuốc từ xưa này không những không làm giảm được vấn đề gốc rễ, sự gia tăng insulin trong máu, mà còn có thể khiến nó trở nên trầm trọng hơn. Một lần nữa, vấn nạn tiểu đường sẽ tiếp diễn, trừ khi chúng ta điều trị nguyên nhân gốc rễ.

Trong khi nhiều bằng chứng khoa học vô cùng rõ ràng, các hướng dẫn về tiểu đường lại tỏ ra chậm chạp với việc phản ánh thực tiễn mới này. Bác sĩ Victor Montori thuộc Mayo Clinic đã phát hiện ra rằng 95% các hướng dẫn đã xuất bản đều tán thành việc sử dụng những loại thuốc tiểu đường dù cho chúng không đem lại lợi ích nào.[31] Tại sao bạn phải uống các loại thuốc không có hiệu quả? Tệ hơn khi chúng không có lợi *và* khiến bạn bị béo?

Liệu pháp y khoa cổ điển – hầu như chỉ phụ thuộc vào dược phẩm để giảm đường huyết – có thể nói là cách để *không* điều trị tiểu đường type 2. Trái lại, các loại thuốc mới hơn, những thứ có thể làm giảm cả đường huyết lẫn insulin, đã cho thấy những lợi ích

được kiểm chứng là giảm được những biến chứng về tim và thận của tiểu đường type 2. Tuy nhiên, mặc dù là một bước tiến quan trọng, các loại thuốc này rõ ràng không phải là câu trả lời bởi vì chúng không chạm đến nguyên nhân gốc rễ của tiểu đường type 2 – chế độ ăn của chúng ta. Việc tuân thủ một chế độ ăn ít chất béo, giới hạn ca-lo và tăng cường tập thể dục từ lâu đã là lối sống được khuyến cáo nhằm điều trị tiểu đường type 2. Chỉ có một vấn đề duy nhất đối với lời khuyên có vẻ thường thức này. Nó không hề hiệu quả.

12

Chế độ ăn ít ca-lo và tập thể dục: Không phải câu trả lời

VÀO NĂM 2015, khi bác sĩ Sarah Hallberg bước lên sân khấu tại Đại học Purdue cho bài nói chuyện TEDx[1] về việc chữa trị tiểu đường, rất ít khán giả nghĩ rằng sẽ được nghe điều cô đã sắp nói ra: đẩy lùi tiểu đường type 2 bắt đầu với việc *bỏ ngoài tai* các hướng dẫn.

Bác sĩ Hallberg là giám đốc chuyên môn của chương trình giảm cân thuộc Đại học Indiana và cô đã lập luận thuyết phục rằng chế độ ăn ít chất béo được Hiệp hội Tiểu đường Hoa Kỳ (ADA) cùng vô số các tổ chức y tế khác ủng hộ thực sự là một sai lầm. Các chuyên gia đã làm hại những bệnh nhân mà họ hy vọng giúp đỡ. Thay vào đó, sự thay đổi đơn giản về chế độ ăn có khả năng cải thiện đáng kể tình trạng tiểu đường và hỗ trợ giảm cân.

Bài diễn thuyết của cô sớm trở thành một hiện tượng trên Internet, mau chóng vượt mốc một triệu lượt xem và cô đã được xuất hiện trên đài radio, truyền hình và chuyên mục *New York Times Sunday Review*.[2] Thông điệp mạnh mẽ mang niềm hy vọng mà cô đưa ra đã lay động tâm can mọi người. Và tại sao lại như vậy? *Bởi vì nó có lý.* Vậy chính xác thì những hướng dẫn mà chúng ta nên bỏ qua là gì?

KỶ NGUYÊN ÍT CHẤT BÉO

VÀO ĐẦU THẾ KỶ 21, trọng trách đưa ra một chế độ ăn tối ưu cho các bệnh nhân tiểu đường type 2 đã được giao phó cho bác sĩ Richard Kahn, giám đốc y tế và khoa học của ADA. Như bất kỳ nhà khoa học ưu tú khác, ông bắt đầu bằng việc đánh giá các dữ liệu đã được công bố. Ông cho biết: “Khi xem xét tài liệu, bạn sẽ thấy

rằng chúng thật lỏng lẻo. Vô cùng lỏng lẻo."[3] Nhưng đó không phải câu trả lời mà ADA có thể đưa ra. Mọi người đòi hỏi lời khuyên về chế độ ăn. Vì vậy, với việc không có bằng chứng gì để dẫn lối, bác sĩ Kahn đã đưa ra một lời khuyên chung chung cho phần lớn công chúng: thực hiện một chế độ ăn ít chất béo, giàu carbohydrate. Ông bao biện: "Đó là chế độ ăn cho toàn nước Mỹ." Do đó, nó hẳn cũng phải tốt cho các bệnh nhân tiểu đường type 2.

Và lời khuyên đó bắt nguồn từ đâu? Năm 1977, tại Mỹ, Ủy ban Thượng viện về Dinh dưỡng và Nhu cầu con người lần đầu phát hành cuốn *Hướng dẫn về chế độ ăn cho người Mỹ* vào năm 1977. Kể từ năm 1980, cứ năm năm một lần, Bộ Nông nghiệp Hoa Kỳ (USDA) cùng với Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh Hoa Kỳ lại cùng nhau phát hành một bộ hướng dẫn chế độ ăn. Còn ở Canada, chính phủ liên bang thường xuyên phát hành và cập nhật cuốn hướng dẫn về thực phẩm kể từ năm 1942.

Kể từ đó đến nay, tháp thực phẩm được công bố trong những cuốn hướng dẫn này đã định hướng lựa chọn của chúng ta cũng như những khuyến cáo của bác sĩ. Các loại thực phẩm ở đáy tháp, những thứ thường được ưu tiên để ăn, luôn là ngũ cốc và carbohydrate tinh chế. Nhóm "bánh mì, gạo, ngũ cốc và mì Ý", thực phẩm mà chúng ta được cho là sẽ ăn từ 6 đến 11 khẩu phần mỗi ngày, chính là thứ gây ra sự gia tăng đường huyết mạnh nhất. Đây cũng chính là chế độ ăn đã thất bại trong việc ngăn chặn đại dịch béo phì và tiểu đường type 2 lớn nhất mà thế giới từng chứng kiến. Tuy nhiên, hãy nói cụ thể về tiểu đường type 2 bằng cách đặt hai sự thật không thể chối cãi cạnh nhau:

1. Tiểu đường type 2 có đặc điểm là mức đường huyết cao.

2. Carbohydrate tinh chế làm tăng mức đường huyết hơn bất kỳ loại thực phẩm nào khác.

Vậy thì bệnh nhân tiểu đường type 2 nên ăn những loại thực phẩm làm tăng đường huyết nhiều nhất ư? "Vô lý" là từ duy nhất chúng ta nghĩ đến. Vậy mà không chỉ USDA, cả Hiệp hội Tiểu đường Anh, Hiệp hội Nghiên cứu Tiểu đường châu Âu (EASD), Hiệp hội Tiểu đường Canada, Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ và Ban Giáo dục Cholesterol Quốc gia đều khuyến cáo một chế độ ăn như vậy. Tất cả đều khuyên rằng nên duy trì lượng carbohydrate ở mức 50-60% tổng lượng ca-lo và tỷ lệ chất béo ở mức chưa đến 30%.

Tuyên ngôn quan điểm về dinh dưỡng vào năm 2008 của Hiệp hội Tiểu đường Hoa Kỳ cho rằng: "Những chiến lược về dinh dưỡng,

bao gồm giảm ca-lo và chất béo, có thể làm giảm nguy cơ phát triển tiểu đường, do đó cần được khuyến khích."[4] Lập luận này thật khó để chấp nhận. Chất béo không làm tăng đường huyết. Giảm chất béo để chú trọng vào carbohydrate, thứ được biết là làm tăng đường huyết, thực sự có thể *bảo vệ* khỏi bệnh tiểu đường ư? Không hiểu sao họ có thể tin rằng điều đó sẽ hiệu quả. Trái với mọi lý lẽ thường thức, người ta còn khuyên thêm rằng "không cần hạn chế những người bị tiểu đường ăn sucrose và các thực phẩm có chứa sucrose." Việc ăn đường không gây vấn đề gì với bệnh nhân tiểu đường type 2 sao? Trên thực tế, điều này không được mong đợi rằng sẽ làm giảm đường huyết và các bằng chứng cũng nhanh chóng xuất hiện.

TẠI SAO KỶ NGUYÊN GIẢM CHẤT BÉO LẠI PHẢN TÁC DỤNG

NGHIÊN CỨU NGẪU NHIÊN năm 2012 có tên Những phương án điều trị dành cho tiểu đường type 2 ở thanh thiếu niên và thanh niên (TODAY)[5] đã cắt giảm số ca-lo nạp vào xuống chỉ còn một lượng rất nhỏ, từ 1.200 đến 1.500, theo một chế độ ăn ít chất béo kết hợp với tăng cường tập thể dục. Điều này tuân thủ chính xác những khuyến cáo được đưa ra từ các hướng dẫn của ADA vào năm 2008. Nhiều tư vấn tích cực về dinh dưỡng được cung cấp để đảm bảo sự tuân thủ trong nhóm trẻ vị thành niên tham gia. Các bệnh nhân và đội ngũ nghiên cứu đã rất nỗ lực nhưng rồi cũng thất bại trong việc cải thiện đường huyết, và tỷ lệ thất bại cũng vô cùng cao. Gần *50%* số bệnh nhân cần được tăng liều lượng và số lượng thuốc. Bệnh nhân có làm theo những khuyến cáo về lối sống hay không cũng *không thành vấn đề*. Dù sao, tình trạng tiểu đường của họ chỉ tệ đi chứ không khá lên. Phần đáng sợ nhất của nghiên cứu là nếu như ngay cả trẻ vị thành niên cũng không thể làm được, những người trung niên hay cao tuổi còn có hy vọng gì?

Chiến lược "Ăn ít đi, vận động nhiều hơn" này đã thất bại một lần nữa. Sự thật rằng chế độ ăn này không hiệu quả đáng lẽ phải được thấy rõ ngay từ ban đầu. Cắt giảm chất béo đồng nghĩa với việc gia tăng carbohydrate từ thực phẩm, bởi vì việc chỉ ăn chất đạm là rất khó. Trong thế giới hiện đại, carbohydrate từ thực phẩm không phải ở dạng tươi mà là ở dạng ngũ cốc và đường tinh chế, những thứ làm tăng tối đa đường huyết và insulin.

Chắc chắn rằng thứ đứng sau khuyến cáo về chế độ ăn ít chất béo là quan niệm cho rằng giảm chất béo có thể bảo vệ khỏi bệnh tim và đột quỵ. Nguyên nhân tử vong phổ biến nhất ở tiểu đường type 2 là bệnh tim mạch, hậu quả người ta đã đổ oan là do chất béo. Hẳn là người ta đã dự đoán rằng tình trạng tiểu đường sẽ tệ đi với

chế độ ăn ít chất béo nhưng nhiều carbohydrate, tuy nhiên lại cảm thấy rằng những lợi ích nó đem lại là đáng để mạo hiểm. Khi xem xét kỹ hơn, những ảo tưởng về lợi ích này cũng sẽ nhanh chóng tan biến.

Tới năm 1997, Nghiên cứu sức khỏe điều dưỡng (xem chương 4), một nghiên cứu quan sát trên quy mô lớn từ Đại học Harvard, đã không phát hiện ra mối quan hệ nào giữa chất béo hay cholesterol từ thực phẩm và bệnh tim.[6] Và mọi thứ trở nên vô cùng rõ ràng với Nghiên cứu hành động vì sức khỏe phụ nữ (cũng ở chương 4)[7] vào năm 2006. Gần 50.000 phụ nữ đã tuân thủ chế độ ăn ít chất béo, giảm ca-lo này trong hơn 8 năm,[8] tuy nhiên tỷ lệ mắc bệnh tim và đột quỵ của họ không hề được cải thiện. Mặc dù tuân thủ tốt việc giới hạn ca-lo trong nhiều năm, họ chỉ giảm được trung bình chưa đến 0,1 kg.

Không hề có lợi ích rõ ràng nào từ việc tuân thủ một chế độ ăn ít chất béo trong thời gian dài.[9] Các nghiên cứu khác cũng đã nhanh chóng đưa ra kết luận tương tự. Mặc dù đã dành 40 năm nghiên cứu để tìm cách kết nối chất béo, cholesterol từ thực phẩm và bệnh tim, con người vẫn không thể tìm ra chút bằng chứng nào.[10]

Ở các bệnh nhân tiểu đường, chuyện tương tự cũng xảy ra. Thử nghiệm lâm sàng có tên Hành động vì sức khỏe ở bệnh tiểu đường (LookAHEAD) đã nghiên cứu hơn 5.000 bệnh nhân béo phì mắc tiểu đường type 2 tại 16 địa điểm trên khắp nước Mỹ. Các nhà nghiên cứu đã so sánh một nhóm được nhận can thiệp bằng liệu pháp tiểu đường theo tiêu chuẩn với nhóm thứ hai chỉ ăn từ 1.200 đến 1.800 ca-lo mỗi ngày, trong đó chất béo chiếm chưa đến 30% tổng số ca-lo, và tập thể dục 175 phút mỗi tuần với mức độ vận động trung bình.[11] Đây chính là "sự can thiệp tích cực vào lối sống" được khuyến cáo bởi mọi hiệp hội tiểu đường trên thế giới. Liệu nó có thể làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim như đã hứa hẹn?

Câu trả lời ngắn gọn là "không". Vào năm 2012, thử nghiệm này đã bị ngừng triển khai sớm sau 9,6 năm ngập tràn hy vọng. Dữ liệu đã chỉ ra rằng các bệnh nhân không hề nhận được lợi ích về tim mạch và việc tiếp tục nghiên cứu là vô ích. Các nhà nghiên cứu đã đầu hàng. Chế độ ăn ít chất béo, giảm ca-lo lại một lần nữa thất bại.

Toàn bộ các bằng chứng khoa học đã luôn bác bỏ quan niệm được níu giữ bấy lâu rằng việc giảm chất béo sẽ dẫn đến giảm cân và giảm nguy cơ mắc bệnh tim.[12] Cuối cùng, cuốn *Hướng dẫn chế độ ăn cho người Mỹ* năm 2015 (bản mới nhất) đã loại bỏ việc hạn chế

ăn chất béo để phản ánh sự hiểu biết mới này và công nhận rằng có một số loại chất béo lành mạnh như chất béo trong dầu ôliu, quả hạch và quả bơ. Chế độ ăn ít chất béo, giảm ca-lo là vô giá trị.

TẬP THỂ DỤC

THAY ĐỔI LỐI SỐNG, thường kết hợp giữa chế độ ăn và tập thể dục, được thừa nhận như một phần chủ chốt trong điều trị tiểu đường type 2. Hai điều này thường được coi là có lợi như nhau, và tại sao lại không chứ?

Việc tập thể dục hỗ trợ giảm cân, mặc dù tác động của nó khiêm tốn hơn nhiều so với những gì hầu hết mọi người nghĩ. Tuy nhiên, thiếu vận động thể chất là một yếu tố nguy cơ độc lập của hơn 25 bệnh mạn tính, bao gồm tiểu đường type 2 và bệnh tim mạch.[13] Mức vận động thể chất thấp ở các đối tượng béo phì là yếu tố tiên đoán tử vong tốt hơn mức cholesterol, tình trạng hút thuốc hay huyết áp.[14]

Lợi ích của việc tập thể dục vượt xa sự giảm cân thông thường. Những chương trình tập thể dục cải thiện sức lực, sự thăng bằng, huyết áp, cholesterol, đường huyết và độ nhạy insulin mà không cần đến thuốc đi kèm với tác dụng phụ tiềm tàng. Vận động viên chuyên nghiệp thường có mức insulin thấp hơn và những lợi ích này có thể được duy trì cả đời, việc này đã được chứng minh bởi nhiều nghiên cứu trên các vận động viên lớn tuổi. Đây dường như là kết quả rất lớn từ món đầu tư nhỏ bé.

Tuy nhiên, kết quả của các nghiên cứu về việc tập thể dục nhịp điệu và tập sức bền trong bệnh tiểu đường type 2 rất khác nhau.[15, 16] Phân tích gộp cho thấy tập thể dục có thể làm giảm đáng kể mức A1C mà không khiến thay đổi chỉ số khối cơ thể, hay nói cách khác, lợi ích chính của việc tập thể dục không nằm ở việc giảm cân, thứ cũng quan sát được trên bệnh nhân. Tuy nhiên, hệ quả là các chương trình tập thể dục có tác động rất nhỏ đến việc giảm cân.

Với tất cả những lợi ích đã được kiểm chứng của việc tập thể dục, bạn có thể ngạc nhiên khi biết rằng tôi thấy đây *không phải* là thông tin hữu ích. Tại sao không? *Bởi vì mọi người đều biết điều này*. Lợi ích của việc tập thể dục đã được ca ngợi không ngừng trong hơn 40 năm qua. Tôi chưa từng gặp ai không hiểu rằng tập thể dục có thể giúp ích cho bệnh tiểu đường type 2 và bệnh tim. Nếu người ta vốn đã biết tầm quan trọng của việc này, tại sao phải nói với họ một lần nữa về điều đó?

Vấn đề chính luôn là sự không tuân thủ. Nhiều vấn đề thực tế có thể cản trở việc tập thể dục: bản thân tình trạng béo phì, đau khớp, bệnh thần kinh, bệnh mạch máu ngoại biên, đau lưng và bệnh tim đều có thể cùng khiến việc tập thể dục trở nên khó khăn hay thậm chí không an toàn. Tuy nhiên, nhìn chung, tôi nghi ngờ rằng vấn đề lớn nhất là việc thiếu đi kết quả có thể thấy rõ. Những lợi ích đều được đồn thổi quá mức và việc tập thể dục không có hiệu quả như lời quảng cáo. Cân nặng thường giảm được rất ít. Kết quả nhỏ bé bất chấp nỗ lực to lớn rất dễ gây nản chí.

HIỆU QUẢ ĐÁNG THẤT VỌNG CỦA VIỆC TẬP THỂ DỤC

VỀ LÝ THUYẾT, tập thể dục dường như là cách thức lý tưởng để đốt hết phần ca-lo dư thừa từ glucose đã hấp thụ. Khuyến cáo tiêu chuẩn là tập thể dục 30 phút mỗi ngày, 5 lần một tuần, tổng cộng 150 phút mỗi tuần. Với một nhịp độ khiêm tốn, kết quả là mức tiêu hao năng lượng tăng thêm 150 đến 200 ca-lo mỗi ngày, hay 700 đến 1.000 ca-lo mỗi tuần. Con số này khá mờ nhạt so với tổng mức năng lượng nạp vào mỗi tuần là 14.000 ca-lo.

Trong các nghiên cứu, mọi chương trình tập thể dục đều đem lại ít lợi ích hơn nhiều so với kỳ vọng. Có hai lý do chính: Thứ nhất, tập thể dục vốn được biết đến là gây kích thích sự thèm ăn. Xu hướng ăn nhiều hơn sau khi tập thể dục khiến mức sụt cân theo kỳ vọng bị giảm đi. Thứ hai, một chương trình tập thể dục bài bản thường làm giảm các vận động không liên quan đến việc tập thể dục. Ví dụ, nếu bạn lao động nặng cả ngày, rất có thể bạn sẽ không về nhà để chạy 10 km cho vui. Mặt khác, nếu bạn đã ngồi trước màn hình máy tính cả ngày thì quãng đường 10 km nghe có vẻ rất hay ho. Hiệu ứng bù đắp này được mô tả rõ ràng trong những nghiên cứu về việc tập thể dục. Khi bạn gia tăng cường độ hay thời gian tập thể dục, bạn có thể thấy rằng mình sẽ ăn nhiều hơn hoặc ít thực hiện các hoạt động không liên quan đến việc tập thể dục hơn. Sự bù đắp này trực tiếp làm giảm những tác động có lợi của chương trình tập thể dục.

Sau cùng, vấn đề chính là tiểu đường type 2 *không xuất phát từ sự thiếu vận động.* Vấn đề cơ bản là lượng glucose và fructose dư thừa từ thực phẩm làm gia tăng insulin trong máu. Tập thể dục chỉ có thể cải thiện tình trạng kháng insulin của các cơ. Nó không thể cải thiện tình trạng kháng insulin ở gan. Gan nhiễm mỡ là nhân tố chủ chốt trong việc phát triển tiểu đường type 2 và bạn không thể khiến gan vận động cho khỏe mạnh. Đẩy lùi tiểu đường type 2 phụ thuộc vào việc điều trị nguyên nhân gốc rễ của bệnh, dinh dưỡng.

Hãy tưởng tượng khi mở vòi nước trong phòng tắm ở mức tối đa. Bồn rửa mặt bắt đầu đầy lên nhanh chóng bởi lỗ thoát nước khá nhỏ. Nới rộng lỗ thoát nước không phải là giải pháp bởi vì nó không giải quyết được vấn đề cơ bản. Giải pháp rõ ràng là tắt vòi nước. Ở tiểu đường type 2, một chế độ ăn đầy carbohydrate tinh chế và đường mau chóng lấp đầy cơ thể chúng ta bằng glucose và fructose. Tập thể dục có hiệu quả rất nhỏ. Và điều đó đưa chúng ta tới phần tiếp theo, cách điều trị hiệu quả tiểu đường type 2.

ELENA

Elene, 63 tuổi, được chẩn đoán mắc tiểu đường type 2 ba năm trước khi gặp tôi. Bà có tiền sử bị huyết áp cao, cholesterol cao và béo phì – những biểu hiện kinh điển của hội chứng chuyển hóa – đồng thời có dấu hiệu tổn thương do gan nhiễm mỡ. Bà uống metformin để điều trị tiểu đường cùng các loại thuốc hạ huyết áp và cholesterol. Mức A1C của bà là 6,2%.

Khi Elena tham gia chương trình IDM, chúng tôi đã thảo luận về các chế độ ăn ít carbohydrate, có chất béo lành mạnh và bà đã bắt đầu chế độ nhịn ăn trong 36 tiếng, ba lần mỗi tuần. Do từ lâu đã tiếp nhận lời khuyên nên thường xuyên ăn nhiều bữa nhỏ trong ngày, thế nên để nhịn ăn, bà cần có một lối tư duy mới. Tuy nhiên, trong vòng hai tuần sau khi bắt đầu chương trình, bà đã có thể ngừng sử dụng metformin. Một năm sau, bà cũng đã có thể ngừng sử dụng thuốc hạ huyết áp vì huyết áp bà đã về mức bình thường. Lần gần đây nhất chúng tôi gặp nhau, mức A1C của bà là 5,2%, hoàn toàn nằm trong khoảng bình thường.

Hiện tại, Elena có thể được coi là không mắc tiểu đường. Các chỉ số trong máu chỉ ra tổn thường gan đều đã về mức bình thường, tức là bà không còn bị gan nhiễm mỡ, nguyên nhân gây tổn thương gan kinh niên. Ngoài ra, bà đã giảm được hơn 27 kg, thu gọn 24 cm vòng eo và hoàn toàn đảo ngược được hội chứng chuyển hóa của mình.

RICHARD

Richard, 76 tuổi, được chẩn đoán mắc tiểu đường type 2 cách đây khoảng một thập kỷ. Ngoài ra, ông còn bị cao huyết áp, đột quỵ, bệnh mạch máu ngoại biên, nhịp tim bất thường (rung nhĩ) và bệnh thận mạn tính. Sáu năm sau, ông bắt đầu sử dụng insulin (36 đơn vị mỗi ngày) cùng hai loại thuốc uống hạ chỉ số đường huyết nhưng mức A1C vẫn ở mức cao là 8,4%.

Tôi đã gặp Richard ngay sau khi ông bắt đầu dùng insulin. Từ khi tham gia chương trình IDM, ông bắt đầu một chế độ ăn ít carbohydrate, có chất béo lành mạnh và nhịn ăn trong 24 tiếng, ba ngày mỗi tuần. Trong vòng một tháng, ông đã có thể ngừng sử dụng insulin và sau sáu tháng, ông hoàn toàn ngừng sử dụng các loại thuốc uống khác. Tỷ lệ albumin/creatinine trong nước tiểu của ông, một chỉ số đo tổn thương thận, đã giảm hai phần ba; ông giảm được gần 6 kg và thu gọn 12 cm vòng eo. Hiện nay, mức A1C của Richard là 5,4% mà không cần sử dụng thuốc, đồng nghĩa với việc ông được coi là không còn tiểu đường.

PHẦN NĂM
LÀM THẾ NÀO ĐỂ ĐIỀU TRỊ TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2 HIỆU QUẢ

13
Những bài học từ phẫu thuật chữa béo phì

VỚI CÂN NẶNG 203 kg, Adrian bị béo phì độ III và mắc tiểu đường type 2. Không đủ sức khỏe làm việc do các bệnh lý liên quan, anh mất việc vào năm 2014. Cuối cùng anh chọn cách thực hiện phẫu thuật giảm cân, hay còn gọi là phẫu thuật chữa béo phì, và trong vòng 5 tuần, bệnh tiểu đường của anh đã hoàn toàn biến mất.[1] Thú vị thay, việc điều trị tiểu đường type 2 này không phải là một ngoại lệ. Đó là một hiện tượng chung sau khi phẫu thuật.

Có phải chúng ta thường xuyên nghe được rằng tiểu đường type 2 là một căn bệnh mạn tính và tiến triển nặng dần? Khái niệm này được chấp nhận như một sự thật bởi vì chúng ta đã dành nhiều thập kỷ để điều trị triệu chứng (sự tăng đường huyết) thay vì nguyên nhân. Phẫu thuật chữa béo phì đã chứng minh rằng khái niệm này chỉ là sự nhầm lẫn: tiểu đường type 2 là một căn bệnh có thể chữa trị và phòng ngừa. Khi điều trị nguyên nhân (sự gia tăng insulin trong máu), chúng ta có thể đẩy lùi bệnh tiểu đường. Hãy nhớ đến lời khuyên của bác sĩ Hallberg ở chương 12: bỏ qua các hướng dẫn. Phẫu thuật chữa béo phì cho chúng ta biết gì về tiểu

đường type 2? Hóa ra là khá nhiều điều.

NHỮNG NỖ LỰC PHẪU THUẬT GIẢM CÂN THỜI KỲ ĐẦU

NỖ LỰC SỚM NHẤT nhằm chữa béo phì bằng phẫu thuật là khâu miệng. Lý lẽ cho việc này rất rõ ràng, nếu như không muốn nói là sáng tạo. Mặc dù vậy, sau cùng thì liệu pháp hạn chế này đã không thành công. Bệnh nhân vẫn có thể uống nước và một lượng đồ uống nhiều đường giàu ca-lo sẽ khiến việc giảm cân thất bại. Những tác dụng phụ nghiêm trọng là yếu tố gây hạn chế. Nhiễm trùng răng và nôn mửa là những vấn đề khó chịu đựng và thường tiến triển nặng dần qua thời gian. Những vấn đề không thể chịu nổi này lại thường xuyên "đảo ngược" việc phẫu thuật.[2]

Vào năm 1925, *Lancet* đã ghi nhận rằng việc cắt bỏ một phần dạ dày để điều trị bệnh loét dạ dày thường gây giảm cân và hoàn toàn giải quyết được lượng đường trong nước tiểu, thứ giờ đây được gọi là tiểu đường.[3] Thể tích dạ dày nhỏ đi làm giảm sức ăn của một người. Những báo cáo tương tự xuất hiện lẻ tẻ suốt những năm 1950 và 1960. Một phát hiện thú vị, nhưng kết quả thường không kéo dài. Theo thời gian, dạ dày bị thu nhỏ có thể nở ra và bệnh nhân sẽ ăn uống bình thường. Cân nặng sẽ trở lại và tiểu đường type 2 theo sau.

Phẫu thuật nối tắt hỗng-đại tràng

CÁC PHẪU THUẬT chữa béo phì hiện đại bắt đầu xuất hiện từ năm 1963 dưới kết quả quan sát rằng việc cắt bỏ ruột non, bộ phận hấp thu phần lớn chất dinh dưỡng đã tiêu hóa, gây ra sự giảm cân đáng kể. Điều này dẫn đến sự phát triển của phẫu thuật nối tắt hỗng[a]-đại tràng, khiến thực phẩm bỏ qua ruột non, đổi hướng từ dạ dày trực tiếp chuyển đến đại tràng. Thành công! Bệnh nhân giảm được lượng lớn cân nặng bằng cách sử dụng phương pháp giảm hấp thu này.

---

[a].Hỗng tràng: một bộ phận của ruột non.

Tuy nhiên, các tác dụng phụ lập tức trở nên rõ ràng. Việc bỏ qua ruột non không cho phép thực phẩm trải qua quá trình tiêu hóa thông thường. Vấn đề là: nếu thực phẩm lướt qua ruột non, nó không lưu trữ đủ lâu để được hấp thụ rồi sau đó được tích trữ dưới dạng mỡ. Thay vào đó, phần năng lượng thực phẩm này lập tức được bài tiết trong phân. Tuy nhiên, lối tắt này cũng đồng nghĩa với việc các chất dinh dưỡng thiết yếu không hề được hấp thụ đầy

đủ. Bệnh nhân mắc bệnh quáng gà do thiếu vitamin A và loãng xương do thiếu vitamin D. Các vấn đề phổ biến khác bao gồm tiêu chảy nặng, vi khuẩn phát triển quá mức, suy gan và sỏi thận. Tiêu chảy liên tục do kém hấp thụ chất béo dẫn đến tróc da quanh hậu môn và bệnh trĩ. Không tốt đẹp chút nào. Phẫu thuật này cũng sớm bị từ bỏ.

Nối tắt hỗng-hồi tràng

NHỮNG BIẾN CHỨNG này đã buộc người ta chuyển sang phương pháp nối tắt hỗng-hồi tràng ít cực đoan hơn, trong đó phần lớn, nhưng không phải toàn bộ, ruột non bị bỏ qua bằng cách chuyển hướng thực phẩm từ dạ dày trực tiếp đến một đoạn rất ngắn của ruột non. Mặc dù sự hấp thu được cải thiện một chút nhưng các biến chứng vẫn không thể chấp nhận được, khiến phương pháp phẫu thuật này trở thành quá khứ. Tuy nhiên, sự cải thiện của phương pháp này là nền tảng cho các tiến bộ về sau.

Vào năm 1967, việc kết hợp một phần phương pháp hạn chế với một phần phương pháp giảm hấp thụ đã đặt nền tảng cho quy trình phẫu thuật chữa béo phì hiện đại. Phương pháp này hạn chế lượng thực phẩm nạp vào bằng cách loại bỏ phần lớn dạ dày, đồng thời giảm sự hấp thu bất kỳ loại thực phẩm nào đi qua dạ dày. Ngoài việc nối tắt một phần ruột non, một phần dạ dày cũng bị loại bỏ. Khi ý tưởng cơ bản đã hình thành, các điều chỉnh khác theo thời gian cũng được bổ sung.

PHẪU THUẬT GIẢM CÂN NGÀY NAY

SO VỚI số lượng người béo phì ở Mỹ, số ca phẫu thuật chữa béo phì vẫn rất ít. Trong năm 2015, có khoảng 200.000 ca phẫu thuật giảm cân được thực hiện tại Mỹ.[4] Bên ngoài đất nước đó, phẫu thuật này còn được thực hiện ít hơn, dù cho có một vài số liệu thống kê đáng tin cậy.

Nối tắt dạ dày kiểu Roux-Y

HÌNH THỨC phẫu thuật chữa béo phì tiêu chuẩn ngày nay là nối tắt dạ dày kiểu Roux-Y. Cái tên của nó bắt nguồn từ việc tạo ra một đường vòng ở ruột non có hình chữ Y. Phần lớn dạ dày khỏe mạnh bị cắt bỏ cho tới khi phần còn lại có kích cỡ chỉ bằng một quả óc chó, khiến việc nạp thực phẩm bị hạn chế nghiêm ngặt. Bản thân quy trình phẫu thuật này chỉ là một giải pháp ngắn hạn, vì vậy bước thứ hai của phương pháp phẫu thuật sẽ làm đổi hướng ruột non để ngăn chặn sự hấp thu phần lớn lượng thực phẩm đã

ăn, nhưng không phải toàn bộ.

Quy trình kết hợp giữa việc hạn chế và giảm hấp thu này đã khiến Roux-Y trở thành nhà vô địch của phẫu thuật chữa béo phì, với kết quả giảm cân tốt nhất nhưng cũng có nhiều biến chứng nhất. Một phương pháp "được ăn cả, ngã về không". Ngoài những rủi ro thường gặp trong mọi ca phẫu thuật như chảy máu và nhiễm trùng, sự thiếu đi toàn bộ các chất dinh dưỡng, bao gồm đạm, vitamin và khoáng chất, có thể dẫn đến suy dinh dưỡng suốt đời sau phẫu thuật nối tắt. Hội chứng dạ dày rỗng nhanh chóng (Hội chứng Dumping), xảy ra khi thực phẩm di chuyển quá nhanh từ phần dạ dày bị biến đổi do phẫu thuật đến ruột non, có thể gây buồn nôn, tiêu chảy và đỏ bừng mặt sau bữa ăn. Sự thu hẹp bất thường do các mô sẹo có thể xảy ra tại vị trí phẫu thuật và chặn đường dẫn đến dạ dày.

Phẫu thuật Roux-Y thường dành cho những trường hợp béo phì nghiêm trọng, thường là các bệnh nhân với chỉ số khối cơ thể trên 40. Tuy nhiên, tác dụng phụ của nó đã dẫn đến sự phát triển của những hình thức phẫu thuật chữa béo phì nhẹ nhàng hơn, những thứ có thể đem lại kết quả ngoạn mục mà không phức tạp hay có nhiều biến chứng như Roux-Y.

Cắt vạt dạ dày

CẮT VẠT dạ dày chỉ là cắt bỏ một phần lớn dạ dày khỏe mạnh mà không làm thay đổi phần ruột. Nó hoàn toàn chỉ là một hình thức phẫu thuật giảm cân kiểu hạn chế, làm giảm đáng kể sức chứa thực phẩm của dạ dày. Chỉ một chút thức ăn cũng có thể khiến dạ dày căng phồng nghiêm trọng và thường xuyên gây cảm giác buồn nôn hay nôn mửa. Qua thời gian, phần dạ dày còn lại này giãn ra cho tới khi bệnh nhân có thể ăn một bữa nhỏ.

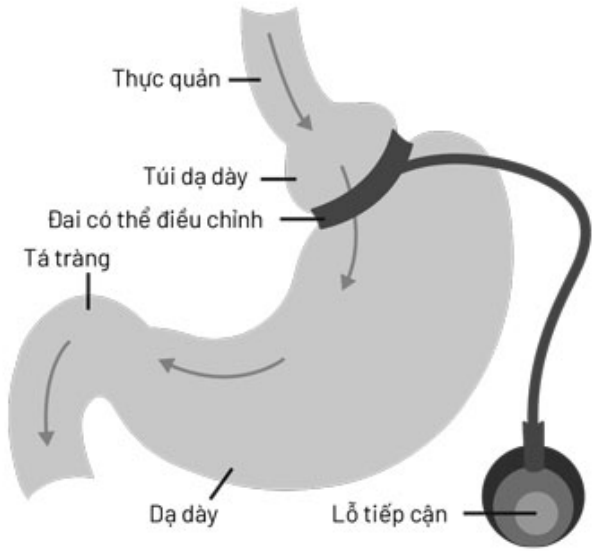
Phẫu thuật này có thể được thực hiện nội soi với những đường rạch nhỏ, nên thường có ít biến chứng cấp tính như chảy máu và nhiễm trùng. Mặc dù hội chứng Dumping rất hiếm gặp sau phẫu thuật này nhưng sự thu hẹp bất thường lại rất phổ biến. Quan trọng hơn, so với Roux-Y, phương pháp này dẫn đến sự giảm cân ít hơn và kết quả kém lâu dài.

Đai "thắt" dạ dày

MỘT PHƯƠNG PHÁP thậm chí còn đơn giản hơn là phẫu thuật cấy một đai "thắt" cuốn quanh dạ dày. Giống như một chiếc đai thắt chặt, nó hạn chế thực phẩm đi vào dạ dày. Không cần loại bỏ phần

nào của dạ dày, và đai thắt này có thể được thắt chặt hoặc nới lỏng nếu cần. Biện pháp này có ít biến chứng nhất và ai cũng có thể sử dụng nó để giảm cân. Vấn đề là cân nặng thường tăng trở lại theo thời gian. Một người bạn của tôi là bác sĩ phẫu thuật đã nhận xét rằng ngày nay, các phẫu thuật liên quan đến đai dạ dày chủ yếu là phẫu thuật loại bỏ nó.

Hình 13.1. Đặt đai thắt dạ dày



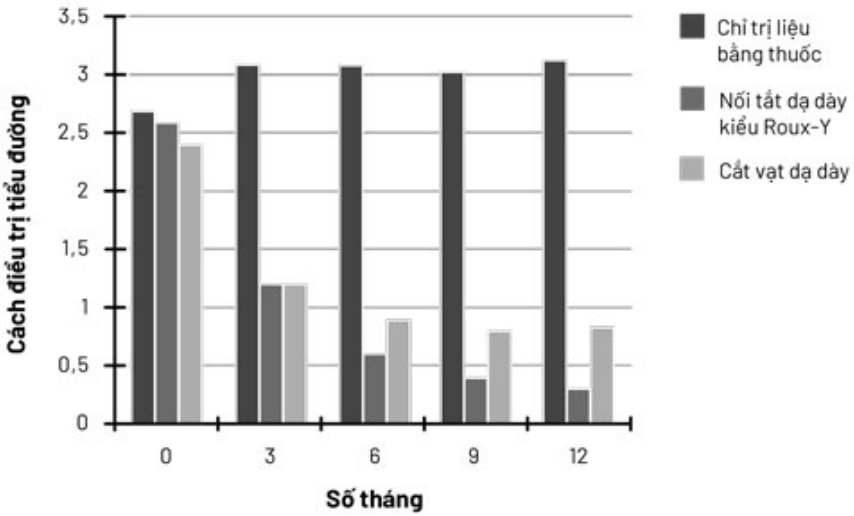
Về ngắn hạn, tất cả các loại phẫu thuật chữa béo phì đều được chứng minh có hiệu quả với việc giảm cân và tiểu đường. Những nghiên cứu dài hạn cho thấy mức độ hiệu quả khác nhau,[5] tùy theo hình thức phẫu thuật. Tuy nhiên, tôi không khen ngợi hay lên án bất kỳ hình thức phẫu thuật nào trong số này. Như mọi điều khác trong y học, chúng đều có chỗ đứng của riêng mình. Câu hỏi chính của tôi là: chuyện gì xảy ra với tiểu đường type 2 sau phẫu thuật chữa béo phì? Phẫu thuật chữa béo phì cho chúng ta biết điều gì?

TẠI SAO PHẪU THUẬT CHỮA BÉO PHÌ LẠI CÓ HIỆU QUẢ

HẦU NHƯ trong mọi trường hợp, tiểu đường type 2 hoàn toàn biến mất sau phẫu thuật chữa béo phì. Tiểu đường type 2 hoàn toàn có thể đảo ngược, ngay cả đối với một bệnh nhân nặng 226 kg đã mắc bệnh được 20 năm. Nó không chỉ có thể đảo ngược mà còn có thể đảo ngược *một cách nhanh chóng*. Chỉ trong vài tuần,

tiểu đường sẽ biến mất. Đúng vậy, nó thật sự biến mất.

Biểu đồ 13.2. Phẫu thuật chữa tiểu đường[6]



Một thử nghiệm vào năm 2012 có tên Phương pháp Phẫu thuật và Thuốc men có khả năng loại trừ tiểu đường hiệu quả (STAMPEDE)[7] đã so sánh tác động của phẫu thuật nối tắt dạ dày với liệu pháp khoa tích cực (sử dụng thuốc) lên bệnh nhân tiểu đường type 2 với mức đường huyết vô cùng cao. Các bệnh nhân được phẫu thuật có kết quả tốt đến không ngờ. Trong vòng ba tháng, phần lớn người bệnh đã ngừng sử dụng tất cả các loại thuốc tiểu đường bởi vì mức đường huyết của họ đã trở về bình thường, đa phần là rất lâu trước khi họ nhận thấy sự giảm cân đáng kể. Về cơ bản, những bệnh nhân này không còn bị tiểu đường nữa. Nói cách khác, tiểu đường type 2 có thể đảo ngược – thậm chí có thể chữa khỏi.

Trái lại, tình trạng bệnh của những người trong nhóm liệu pháp khoa tích cực không tiến triển theo thời gian. Họ tiếp tục cần thuốc điều trị tiểu đường type 2 với liều lượng ngày càng tăng.

Các thanh thiếu niên béo phì nặng (với chỉ số khối cơ thể trung bình là 53) trải qua phẫu thuật chữa béo phì cũng có sự thành công tương tự,[8] khi duy trì được mức giảm gần 41 kg qua ba năm. Huyết áp cao đã được giải quyết ở 74% số bệnh nhân và lượng mỡ bất thường được giải quyết ở 66% trong số họ. Còn tiểu đường type 2 thì sao? Có tới *95%* số ca tiểu đường type 2 đã được đảo

ngược: khi thử nghiệm kết thúc, các bệnh nhân này có mức A1C trung bình chỉ 5,3% mà không cần sử dụng thuốc. Họ được coi là không bị tiểu đường.

Việc phẫu thuật có thể đảo ngược tiểu đường type 2 đã được biết đến kể từ năm 1992,[9] khi một nghiên cứu phát hiện ra rằng các bệnh nhân trải qua phẫu thuật chữa béo phì đã có được mức đường huyết bình thường trong vòng hai tháng và duy trì được nó trong 10 năm. Lợi ích không chỉ nằm ở cân nặng. Nhiều sự bất thường về trao đổi chất của họ cũng đã trở lại bình thường. Mức insulin tăng cao đã giảm về mức bình thường. Mức đường huyết giảm đi một nửa. Mức insulin khi nhịn ăn, dấu hiệu của sự kháng insulin, đã giảm đi 73%.

Chúng ta rút ra được bài học gì từ chuyện này? Vấn đề *không phải* là căn bệnh này mạn tính và tiến triển nặng dần. Vấn đề là phương pháp điều trị của chúng ta không thực sự hiệu quả. Kẻ thù lớn nhất đã lộ diện, không ai khác ngoài chính chúng ta.

Thành công đáng ngạc nhiên của phẫu thuật chữa béo phì đã dẫn đến tuyên bố chung được ủng hộ bởi 45 tổ chức về tiểu đường – bao gồm cả những tổ chức có ảnh hưởng như Hiệp hội Tiểu đường Hoa Kỳ, Liên đoàn Tiểu đường Quốc tế và Tiểu đường Anh quốc – rằng phẫu thuật được khuyến cáo như một phương án điều trị hàng đầu cho bệnh nhân bị mắc tiểu đường type 2 và có chỉ số khối cơ thể lớn hơn 40, bất kể những can thiệp về lối sống khác.[10] Họ đề nghị rằng với chỉ số khối cơ thể từ 35 đến 40, việc phẫu thuật chỉ nên được cân nhắc nếu các can thiệp về lối sống thất bại. Với sự đồng thuận này, các tổ chức trên mặc nhiên thừa nhận rằng các liệu pháp về thuốc và lối sống tiêu chuẩn (các chế độ ăn ít chất béo, ít ca-lo) đã thất bại trong việc điều trị căn bệnh này hiệu quả.

TẠI SAO PHẪU THUẬT THƯỜNG KHÔNG PHẢI LÀ GIẢI PHÁP ĐÚNG ĐẮN

BẤT CHẤP thành công của các phương pháp phẫu thuật kể trên, tôi không khuyến khích sử dụng chúng bởi một vài lý do. Phẫu thuật đi kèm với một cái giá rất đắt, cả về mặt tài chính lẫn sinh lý, từ nhiều biến chứng do phẫu thuật. Mặc dù vậy, quan trọng hơn cả là *chúng ta có thể đạt được tất cả những lợi ích tuyệt vời này mà không cần phẫu thuật.* Chúng ta chỉ cần hiểu tại sao phẫu thuật thành công trong khi các phương pháp khác thất bại, và làm thế nào để lặp lại kết quả đó.

Nhiều học thuyết đã tìm cách giải thích điều này. Giả thuyết ruột trước cho rằng việc loại bỏ một phần dạ dày khỏe mạnh đem lại vô số lợi ích. Dạ dày tiết ra nhiều loại hormone, bao gồm incretin, peptide YY và ghrelin. Việc cắt bỏ dạ dày làm giảm các hormone trên và có lẽ là cả các loại khác chưa được xác định. Tuy nhiên, người ta sớm nhận ra rằng lời giải thích này không chính xác.

Phẫu thuật thắt đai dạ dày ít xâm lấn hơn không loại bỏ phần dạ dày nào nhưng cũng đảo ngược tiểu đường type 2 ngắn hạn hiệu quả không kém gì phương pháp Roux-Y. Quả thực, các phương pháp phẫu thuật chữa béo phì khác nhau không có sự khác biệt đáng kể về khả năng làm giảm kháng insulin, dù chúng có sự khác biệt lớn trong việc cắt bỏ dạ dày hay đổi hướng ruột non. Biến số duy nhất đáng lưu tâm là số cân nặng giảm được.

Giả thuyết ruột trước cũng không thể giải thích tại sao tiểu đường type 2 thường tái phát nhiều năm sau đó, bởi vì dạ dày không thể phục hồi khả năng tiết các loại hormone trên. Lý lẽ này chứng minh được điều đáng lẽ phải là hiển nhiên: loại bỏ dạ dày khỏe mạnh thực sự không đem lại bất kỳ lợi ích nào.

Giả thuyết "khối mỡ" cho rằng việc mất đi mô mỡ dẫn đến các hiệu ứng có lợi. Các tế bào mỡ tích cực tiết ra nhiều hormone khác nhau và có lẽ một hay vài trong số hormone này chính là vấn đề. Ví dụ, các tế bào mỡ chuyển đổi testosterone thành estrogen, dẫn đến hiện tượng quen thuộc là "đàn ông ngực to" ở bệnh béo phì. Vì lẽ đó, các tế bào mỡ không hề trì trệ về mặt trao đổi chất mà là một nhân tố tích cực về mặt nội tiết. Lối suy nghĩ này gặp phải hai vấn đề. Thứ nhất, tiểu đường type 2 biến mất vài tuần sau phẫu thuật, rất lâu trước khi khối mỡ bị giảm đi đáng kể. Thứ hai, phẫu thuật giúp loại bỏ mỡ nhưng không đem lại lợi ích về mặt trao đổi chất. Phương pháp này không cải thiện đáng kể chỉ số đường huyết hay bất kỳ dấu hiệu trao đổi chất nào có thể đo lường được, mà chỉ mang lại lợi ích về mặt thẩm mỹ.[11]

Không hề có phép màu thực sự nào ở đây. Cơ chế của lợi ích này là thứ đơn giản và rõ ràng nhất. Mọi phẫu thuật chữa béo phì đều hiệu quả vì tạo ra *sự suy giảm ca-lo đột ngột, nghiêm trọng.* Lời giải thích đơn giản nhất thường là thứ chính xác.

Hãy nhớ rằng kháng insulin là một hiện tượng đầy tràn. Các tế bào gan chứa đầy đường và mỡ, giống như một quả bong bóng bị bơm căng quá mức. Insulin báo hiệu cho tế bào mở cổng để glucose đi vào bên trong. Các tế bào gan đầy tràn chối bỏ glucose, khiến glucose lưu lại trong máu và kích hoạt hiện tượng kháng

insulin. Để giảm bớt sức ép cho lá gan bị tắc nghẽn, phần mỡ mới tạo được xuất đến các cơ quan khác, gây tắc nghẽn tụy và làm giảm khả năng tiết insulin.

Do sự giới hạn ca-lo đột ngột nghiêm trọng, cơ thể con người sử dụng hết trữ lượng glycogen ở gan trong khoảng 24 tiếng. Khi cạn kiệt, chúng ta buộc phải đốt mỡ để lấy năng lượng. Cơ thể ưu tiên đốt mỡ từ gan và các cơ quan khác bởi chúng dễ tiếp cận hơn các tế bào mỡ.

Hãy nhớ lại rằng lượng mỡ bên trong và xung quanh các cơ quan vùng bụng chính là nguyen nhân gây ra hội chứng chuyển hóa. Do đó, việc loại bỏ phần mỡ nội tạng sai vị trí sẽ đảo ngược tiểu đường type 2 rất lâu trước khi bất kỳ suy giảm đáng kể nào ở tổng khối mỡ trở nên rõ ràng. Tiểu đường được đảo ngược trong vài tuần sau khi phẫu thuật, dù cho bệnh nhân vẫn thừa tới vài chục cân.

Việc loại bỏ mỡ ở các cơ quan dẫn đến sự cải thiện nhanh chóng về mặt trao đổi chất. Loại bỏ mỡ thừa ở tụy giải quyết được sự rối loạn chức năng tế bào beta. Khi khả năng tiết insulin trở lại bình thường, mức đường huyết bắt đầu giảm. Việc loại bỏ mỡ thừa trong gan, giống như việc làm xì hơi quả bóng bị bơm căng quá mức, sẽ đảo ngược sự kháng insulin. Khuyết tật kép của tiểu đường type 2 đã được giải quyết.

Thành công của phẫu thuật cho thấy tiểu đường type 2 *là một căn bệnh hoàn toàn có thể đảo ngược.* Chúng ta đã bị dẫn dắt để tin rằng sự tiến triển của tiểu đường type 2 là tất yếu, như tuổi tác vậy, nhưng quan niệm này không hề đúng. Hãy đặt hai sự thật cạnh nhau:

- Tiểu đường type 2 hầu như có thể đảo ngược.

- Với liệu pháp tiêu chuẩn gồm chế độ ăn ít ca-lo, giảm chất béo và thuốc men (bao gồm cả insulin), tiểu đường type 2 vẫn tiến triển.

Kết luận hợp lý duy nhất ở đây, dù nghe có vẻ rất kỳ quái, là phần lớn các ca mắc tiểu đường type 2 đều được điều trị *không đúng cách*. Đó là lý do tại sao tiểu đường type 2 đã trở thành một đại dịch. Vấn đề không nằm ở căn bệnh mà nằm ở phương pháp điều trị và sự hiểu biết của chúng ta về căn bệnh.

Sự giới hạn ca-lo đột ngột nghiêm trọng có thể đảo ngược tiểu đường type 2, vì nó buộc cơ thể đốt phần mỡ được tích trữ trong

tế bào gan và tụy đang căng phồng. Cơ thể chỉ đơn giản là đốt hết phần đường với mỡ dư thừa gây ra tiểu đường type 2 và căn bệnh sẽ thuyên giảm. Vậy thì có cách nào khác để đốt hết phần mỡ sai vị trí mà không phải chịu chi phí và những biến chứng từ việc phẫu thuật hay không? Hóa ra là có. Bác sĩ Sarah Hallberg và Osama Hamdy đã viết trong tờ *New York Times* rằng: "Trước khi bạn chi 26.000 đô la cho phẫu thuật giảm cân, hãy thực hiện điều này."[12] Giải pháp họ đang nói đến là gì? Đơn giản thôi. Đó là một chế độ ăn ít carbohydrate.

14
Các chế độ ăn giảm Carbohydrate

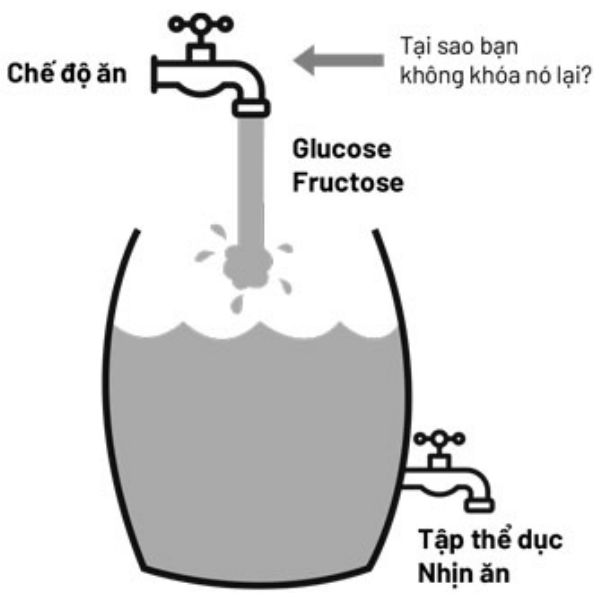
Nếu nhà tôi bị ngập...

Tôi sẽ không dành ngày này qua ngày khác, tuần này qua tuần khác và năm này qua năm khác để mua xô, chổi và khăn.

Tôi sẽ không phát minh ra các loại xô khác nhau và các loại chổi hay hệ thống thoát nước đắt tiền để đảm bảo nước thoát đi nhanh chóng.

Tôi sẽ đi tìm nguồn xả nước và khóa nó lại!

BÁC SĨ VERNER WHEELOCK



VÀO NĂM 2015, nhiều tờ báo đưa tin rằng một bé gái ba tuổi người Texas đã trở thành người nhỏ tuổi nhất trên thế giới bị mắc tiểu đường type 2.[1] Đúng vậy, ba tuổi. Khi mới sinh, bé nặng 3,2 kg. Tới lúc ba tuổi rưỡi, cô bé nặng tới 35 kg và được đưa đến bệnh viện với các triệu chứng kinh điển của tiểu đường: đi tiểu thường xuyên và khát nước.

Ở độ tuổi của cô bé, các nhân viên y tế đã mặc nhiên cho rằng bé mắc tiểu đường type 1, thứ còn được gọi là tiểu đường khởi phát sớm hay tiểu đường ở tuổi vị thành niên. Tuy nhiên, tình trạng béo phì của cô bé lại cho thấy đó là tiểu đường type 2 và các xét nghiệm bổ sung đã xác nhận điều đó. Gia đình không hề có tiền sử tiểu đường. Thay vào đó, vấn đề nằm ở chế độ ăn của cô bé, chủ yếu bao gồm kẹo, đồ uống có đường và thức ăn nhanh. Ban đầu, bé được điều trị bằng thuốc. Tuy nhiên, với chế độ ăn phù hợp, bé đã giảm được 25% cân nặng và đã có thể ngừng sử dụng toàn bộ các loại thuốc bởi mức đường huyết đã trở lại bình thường. Hai năm sau, bệnh tiểu đường của bé gái này đã được chữa khỏi.

Đây là một câu chuyện ấm lòng khác. Betsy (không phải tên thật), bạn của tôi, là một nhà nghiên cứu y khoa thuộc một bệnh viện thực hành ở địa phương. Khi đi khám sức khỏe hằng năm, cô hơi thừa cân nhưng vẫn cảm thấy khỏe mạnh. Cô đã bị sốc khi biết rằng xét nghiệm máu sàng lọc cho thấy mức huyết sắc tố A1C là 10,4, có nghĩa là cô bị tiểu đường type 2 nghiêm trọng. Khi biết điều này, bác sĩ lập tức chỉ định cho cô ba loại thuốc khác nhau theo hướng dẫn của Hiệp hội Tiểu đường Canada. Betsy được cảnh báo thêm rằng cô có thể sẽ phải sử dụng thuốc trong cả phần đời còn lại và sau cùng là insulin. Cô nghe nói rằng tiểu đường type 2 là bệnh mạn tính và tiến triển nặng dần, một căn bệnh không có hy vọng chữa khỏi.

Do khiếp sợ nên Betsy đã chối bỏ sự tiên đoán khủng khiếp này và không uống bất kỳ loại thuốc nào. Cô tìm hiểu thông tin, bắt đầu thực hiện một chế độ ăn với lượng carbohydrate vô cùng thấp có tên là ketogenic và lập tức nhận thấy sự khác biệt. Cân nặng của cô đã giảm, vòng eo cũng nhỏ đi. Ba tháng sau, mức A1C của cô chỉ còn 5,5% mà không cần bất kỳ loại thuốc nào. Cô trông hoàn toàn ổn và cảm thấy rất thoải mái. Theo định nghĩa, cô không còn mắc tiểu đường type 2 nữa. Bệnh tiểu đường của Betsy đã được chữa khỏi. Quá đủ cho một căn bệnh mạn tính và tiến triển nặng dần!

Trong cả hai trường hợp, những thay đổi về chế độ ăn đã giải quyết được nguyên nhân gốc rễ và đảo ngược bệnh tiểu đường. Điều đó không có gì đáng ngạc nhiên. Mọi hiệp hội tiểu đường trên toàn thế giới đều khuyến cáo rằng nên bắt đầu điều trị với những thay đổi về chế độ ăn và lối sống trước khi kê đơn thuốc. Nhưng đâu mới là chế độ ăn tốt nhất dành cho tiểu đường type 2? Thật không may, đây là một câu hỏi khó trả lời.

THẤT BẠI CỦA CHẾ ĐỘ ĂN ÍT CHẤT BÉO

TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI đã công bố *Báo cáo toàn cầu về tiểu đường* đầu tiên vào năm 2016, nhưng chỉ cung cấp những hướng dẫn mơ hồ, tổng quát về chế độ ăn dành cho việc điều trị.[2] Báo cáo nói rằng đường bổ sung nên được giảm xuống dưới 10% tổng lượng ca-lo nhưng không hề nhắc đến thành phần dinh dưỡng đa lượng tối ưu. Không hề có hướng dẫn nào về việc tuân thủ một chế độ ăn ít hay nhiều carbohydrate, cũng như chất béo hoặc chất đạm. Tương tự, tài liệu về tiêu chuẩn điều trị vào năm 2016 của Hiệp hội Tiểu đường Hoa Kỳ có tên *Điều trị tiểu đường*[3] đã từ chối khuyến cáo bất kỳ chế độ ăn cụ thể nào. Cả hai tổ chức này đều lặng lẽ quay lưng với lời khuyên về chế độ ăn ít chất béo, giới hạn ca-lo mà họ đã quảng bá suốt 40 năm qua, sau khi ngầm thừa nhận sự vô ích của nó.

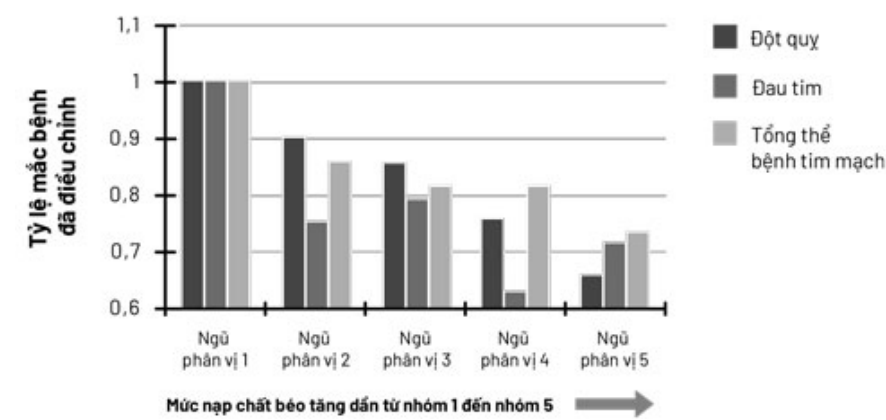
Các loại thực phẩm giàu chất béo như bơ, phô mai và kem là những thứ được cho là "làm tắc nghẽn động mạch" và gây ra bệnh tim, vì vậy cuốn *Hướng dẫn về chế độ ăn cho người Mỹ* vào năm 1977 đã khuyến cáo rằng người ta nên ăn từ 50-60% tổng lượng ca-lo hàng ngày dưới dạng carbohydrate để có thể giảm lượng chất béo từ thực phẩm. Thậm chí trong năm 2008 mới đây, tài liệu của Hiệp hội Tiểu đường Hoa Kỳ vẫn còn khuyến cáo mức nạp carbohydrate tối thiểu hàng ngày là 130 g.[4] Ở Bắc Mỹ, nguồn carbohydrate thường là lúa mì được tinh chế kỹ càng và các chế phẩm từ ngô như đường, bánh mì và mì Ý.

Năm 1999, tại đỉnh cao của phong trào ít chất béo, Nghiên cứu về Chế độ ăn cho Tim mạch ở Lyon đã gây chấn động trong cộng đồng y khoa.[5] Các bệnh nhân từng bị đau tim đã được phân chia ngẫu nhiên thành hai nhóm. Một nhóm theo chế độ ăn ít chất béo của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ và đối tượng còn lại theo chế độ ăn Địa Trung Hải với nhiều chất béo, bao gồm dầu ôliu, quả hạch, quả bơ... Kết quả gần như không thể tin được. Chế độ ăn Địa Trung Hải làm giảm tới 75% nguy cơ mắc bệnh tim và tử vong. Điều này đáng lẽ không hề đáng ngạc nhiên vì nó xác nhận thứ từng được gọi là nghịch lý người Pháp.

Vào những năm 1980 và 1990, người Pháp đã tỏ ra lỗi thời khi ăn chất béo bão hòa nhưng tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch của họ chưa bằng một nửa so với Mỹ. Nếu chất béo bão hòa làm tắc nghẽn động mạch và không thể tránh khỏi việc dẫn đến bệnh tim, tại sao người Pháp lại có thể ăn nhiều chất béo hơn nhưng lại ít bị bệnh tim hơn? Sau này, người ta mới thấy rằng câu trả lời là khá hiển nhiên. Việc ăn chất béo bão hòa *không* dẫn đến bệnh tim mạch.[6]

Những lợi ích về tim mạch của chế độ ăn Địa Trung Hải với lượng chất béo tương đối cao đã được chứng minh nhiều lần. Gần đây nhất, nghiên cứu PREDIMED vào năm 2013 đã xác nhận rằng các bệnh nhân theo chế độ ăn Địa Trung Hải có tỷ lệ mắc bệnh tim và tử vong thấp hơn.[7] Việc so sánh các thói quen ăn uống khác nhau ở các nước thuộc châu Âu vào năm 2012 đã cho thấy rằng ăn nhiều chất béo bão hòa hơn có liên hệ với tỷ lệ mắc bệnh tim *thấp hơn*.[8] Một bài phân tích gộp vào năm 2009[9] đã chứng minh rằng chất béo bão hòa không liên quan đến bệnh tim và còn mang lại sự bảo vệ nho nhỏ khỏi đột quỵ. Ở Nhật Bản, sự bảo vệ này cũng đã được ghi nhận.[10] Chậm rãi nhưng vững vàng, nhận thức rằng các chế độ ăn giàu chất béo tự nhiên thực chất lại có lợi cho sức khỏe đang ngày càng lan rộng.

Biểu đồ 14.1. Lượng chất béo từ thực phẩm lớn hơn = nguy cơ đột quỵ và đau tim ít hơn[11]



TẠI SAO NÊN ĂN CHẤT BÉO LÀNH MẠNH

BỐI CẢNH DINH DƯỠNG HỌC bắt đầu thay đổi vào giữa những năm 2000, khi các loại thực phẩm giàu chất béo không bão hòa đơn bắt đầu được khuyến cáo cho sức khỏe tim mạch. Quả bơ, thứ từng bị coi là nguy hiểm do có hàm lượng chất béo cao, giờ đây

được đánh giá cao như một loại siêu thực phẩm có lợi cho sức khỏe. Tương tự, việc ăn nhiều các loại hạt thường được liên hệ với sức khỏe tốt hơn. Việc tiêu thụ các loại hạt hằng ngày có liên quan tới việc giảm được 35% nguy cơ đau tim.[12]

Các loại cá nước lạnh nhiều mỡ, chứa nhiều omega-3, cũng được coi là có tác dụng phòng ngừa bệnh tim cực kỳ mạnh. Gần như xuất hiện bệnh tim mạch hay tiểu đường type 2 trong các cộng đồng ở phương bắc, nơi chế độ ăn bản địa truyền thống chứa nhiều mỡ cá voi và hải cẩu cùng với các loại cá béo.[13] Thị trấn Upernavik ở Greenland chỉ có duy nhất một ca mắc tiểu đường type 2 trong thời gian từ năm 1950 đến 1974; trong khi có tới khoảng 13% dân số Mỹ đang mắc loại bệnh này.

Mức axit trans-palmitoleic trong máu cao từ chế phẩm sữa không tách chất béo có liên hệ với việc giảm được 60% tỷ lệ mắc tiểu đường type 2. Nó cũng cải thiện mức HDL triglyceride và làm giảm các dấu hiệu của sự viêm, chẳng hạn như protein phản ứng C có độ nhạy cao.[14] Lòng đỏ trứng, từng bị dè bỉu do có hàm lượng cholesterol cao, nay đã được minh oan. Các nghiên cứu giờ đây kết luận rằng việc ăn trứng, thậm chí là hằng ngày, *không* làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim.[15] Trên thực tế, tiêu thụ nhiều trứng làm giảm 42% nguy cơ mắc tiểu đường.[16]

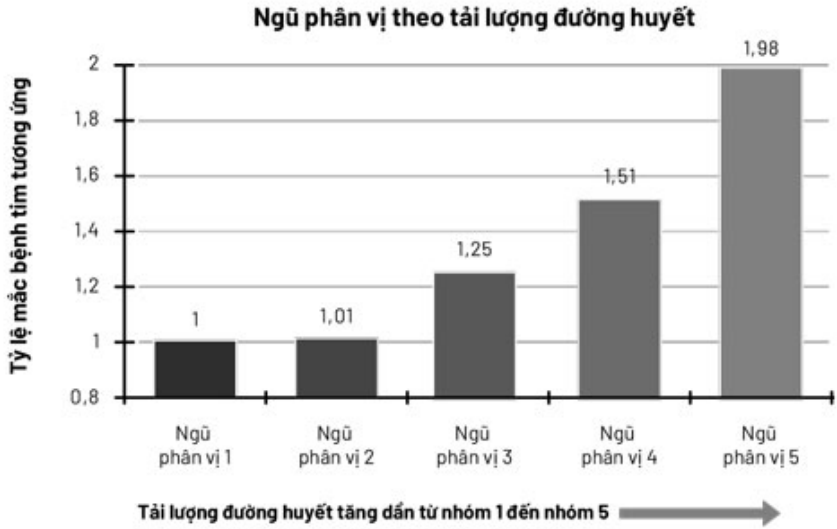
Tại sao chất béo lại có ích trong việc phòng ngừa và điều trị tiểu đường type 2? Hãy nhớ rằng trong số ba loại chất dinh dưỡng đa lượng, chất béo là thứ kích thích insulin ít nhất. Chất béo tinh khiết, chẳng hạn như bơ và dầu ôliu, gần như không kích thích tiết insulin. Do đó, thay thế các loại carbohydrate tinh chế bằng chất béo tự nhiên là một phương pháp đơn giản, tự nhiên để làm giảm insulin.[17]

TẠI SAO NÊN GIẢM CARBOHYDRATE TINH CHẾ

VÀO NĂM 2001, trong bài phản biện về chất béo và bệnh tim mạch, bác sĩ Walter Willett thuộc Trường Y tế Công cộng thuộc Đại học Harvard đã viết: "Giờ đây, ngày càng nhiều người nhận ra rằng chiến dịch giảm chất béo đã dựa vào rất ít bằng chứng khoa học và có thể vô tình gây ra những hậu quả về mặt sức khỏe."[18] Ngoài ra, như được thể hiện ở Biểu đồ 14.2 từ Nghiên cứu Sức khỏe Điều dưỡng, một nghiên cứu quan sát có quy mô lớn và dài hạn từ Đại học Harvard, ông đã phát hiện ra một tương quan rõ rệt giữa tải lượng đường huyết cao trong chế độ ăn và nguy cơ mắc bệnh tim.[19]

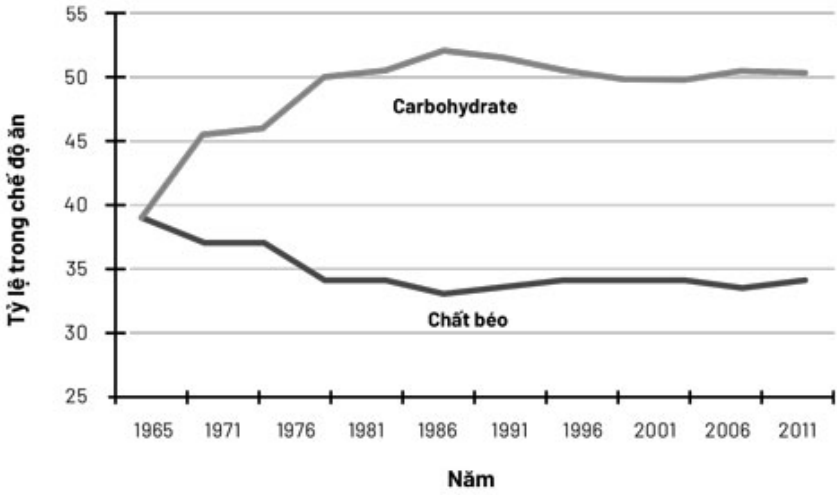
Đường và các loại carbohydrate tinh chế có tải lượng đường huyết cao đều làm tăng mức đường huyết và nguy cơ mắc tiểu đường type 2; tiếp đó, làm tăng đáng kể nguy cơ mắc bệnh tim.

Biểu đồ 14.2. Tải lượng đường huyết lớn hơn = nguy cơ mắc bệnh tim cao hơn[20]



Một bài đánh giá toàn diện vào năm 2013 đã kết luận rằng vài chế độ ăn nhất định mang lại khả năng kiểm soát đường huyết vượt trội.[21] Cụ thể, bốn chế độ ăn được coi là có lợi bao gồm: chế độ ăn ít carbohydrate, chế độ ăn có chỉ số đường huyết thấp, chế độ ăn Địa Trung Hải và chế độ ăn giàu đạm. Chúng đều có một đặc điểm chung: giảm bớt carbohydrate từ thực phẩm ở các mức độ khác nhau. Các chế độ ăn ít carbohydrate đã được kiểm chứng là có hiệu quả cao hơn trong việc giảm cân nặng, vòng eo và đường huyết.[22]

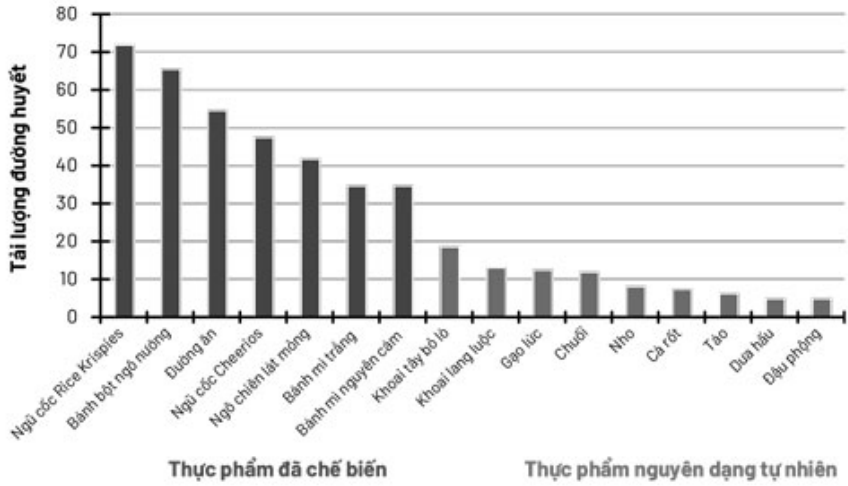
Biểu đồ 14.3. Mức tiêu thụ dinh dưỡng đa lượng ở Mỹ từ 1965-2011[23]



Dữ liệu từ Khảo sát kiểm tra về sức khỏe và dinh dưỡng quốc gia (NHANES) cho thấy rằng trong khoảng thời gian từ 1965 đến 2000, khi đại dịch kép béo phì và tiểu đường type 2 bùng nổ, người Mỹ chủ yếu ăn nhiều carbohydrate và ít chất béo, tương tự hướng dẫn về chế độ ăn đã khuyến cáo.[24]

Các loại ngũ cốc và đường tinh chế là những nguồn carbohydrate chính và nên được hạn chế trong bất kỳ chế độ ăn nào với ít carbohydrate. Tuy nhiên, chúng ta cần phải phân biệt cả các loại carbohydrate chưa tinh chế, chẳng hạn như khoai tây và trái cây, và các loại carbohydrate tinh chế, chẳng hạn như đường và bột mì, bởi vì càng ăn nhiều carbohydrate tinh chế thì nguy cơ mắc tiểu đường càng cao.[25] Lý do là vì các loại carbohydrate tinh chế khiến đường huyết tăng cao và nhanh hơn loại chưa tinh chế. Tác động này trở nên rõ ràng khi xét đến tải lượng đường huyết. Các loại thực phẩm chưa tinh chế có tải lượng thấp, dù cho hàm lượng carbohydrate là tương đương.

Biểu đồ 14.4. Tải lượng đường huyết của các loại carbohydrate khác nhau[26]



Sự khác biệt này giải thích được tại sao các cộng đồng truyền thống có thể áp dụng các chế độ ăn với nền tảng là carbohydrate mà không có dấu hiệu mắc bệnh. Ví dụ, bộ lạc Tukisenta ở vùng cao nguyên New Guinea nạp 94,6% năng lượng từ bữa ăn dưới dạng carbohydrate nguyên dạng, chưa chế biến; và người dân Okinawa, một hòn đảo nhỏ ở miền nam Nhật Bản, có chế độ ăn truyền thống chứa tới gần 85% là tinh bột. Cả hai nhóm người này chủ yếu ăn khoai lang. Do gần như không có đường hay ngũ cốc tinh chế như bột mì[27], tiểu đường type 2 gần như không tồn tại. Chế độ ăn bản địa ở Kitava, một hòn đảo nhỏ ở New Guinea, có tỷ lệ carbohydrate là 69%, chủ yếu là các loại củ (khoai lang, sắn và khoai mỡ), quả dừa và trái cây nhưng mức insulin trung bình của họ thấp hơn so với 90% dân số Thụy Điển.[28]

Nói cách khác, việc ăn nhiều carbohydrate chưa chắc đã dẫn đến mức insulin cao. Sự tinh chế và chế biến đóng vai trò chủ đạo trong việc tăng cường tác động của insulin. Việc loại bỏ chất xơ, chất béo và chất đạm tự nhiên trong thực phẩm để lại các loại carbohydrate đậm đặc tinh khiết, một dạng không thể được tìm thấy trong tự nhiên. Việc nghiền các loại carbohydrate này thành bột mịn (chẳng hạn như bột mì) làm gia tăng tốc độ tiêu hóa, thứ gây ra sự tăng vọt của đường huyết. Đồng thời, chúng ta thường ăn nhiều carbohydrate tinh chế hơn bởi vì hiệu ứng gây no của chất đạm, chất xơ và chất béo đã bị mất đi. Fructose đóng vai trò chủ yếu trong sự phát triển của gan nhiễm mỡ, kháng insulin và sự gia tăng insulin trong máu. Còn các cộng đồng truyền thống thì ăn rất ít hoặc không ăn thêm đường.

Vấn đề cơ bản của tiểu đường type 2 là sự gia tăng insulin trong máu, thứ có khả năng là kết quả của việc có quá nhiều carbohydrate hoặc không. Đảo ngược hay phòng ngừa tiểu đường type 2 đồng nghĩa với giảm insulin và ngay cả các chế độ ăn giàu carbohydrate cũng có thể làm điều đó. Tuy nhiên, việc tránh đường và các loại carbohydrate tinh chế vẫn là nền móng của sự thành công. Các nghiên cứu chứng minh rằng chế độ ăn Địa Trung Hải ít carbohydrate, giàu chất béo với dầu ôliu làm giảm 50% nhu cầu sử dụng thuốc.[29] Bằng cách nhận ra lợi ích tiềm ẩn của việc ăn các loại chất béo tự nhiên và giảm lượng đường thêm vào cùng với các loại carbohydrate đã chế biến, tinh chế, chúng ta đang đi đúng hướng trong việc ngăn ngừa và đảo ngược tiểu đường.

LOẠI BỎ ĐƯỜNG – LOẠI BỎ BỆNH TIỂU ĐƯỜNG

CHÚNG TA biết rằng bản chất của tiểu đường type 2 là việc có quá nhiều đường trong cơ thể chứ không chỉ là trong máu. Một khi hiểu được mô hình cơ bản này, giải pháp lập tức trở nên rõ ràng. Nếu vấn đề là có quá nhiều đường (glucose và fructose), chúng ta sẽ có hai cách điều trị hiệu quả. Và may thay, không cách nào liên quan đến phẫu thuật hay thuốc men:

1. Ngừng ăn đường (các chế độ ăn ít carbohydrate, nhịn ăn gián đoạn).

2. Đốt hết lượng đường còn lại (nhịn ăn gián đoạn).

Tóm lại, giải pháp tự nhiên, không cần đến thuốc dành cho tiểu đường type 2 giờ đây nằm trong tầm tay của chúng ta.

Các chế độ ăn loại bỏ đường sẽ chặn đứng vòng luẩn quẩn của việc có quá nhiều glucose dẫn đến sự kháng insulin, ngộ độc insulin và bệnh tật. Hãy nhớ, việc ăn sẽ kích hoạt insulin nhưng những chất dinh dưỡng đa lượng khác nhau cần tới lượng insulin khác nhau. Chất béo phân giải thành các axit béo, và không cần tới insulin để chuyển hóa đúng cách. Chất đạm phân giải thành các axit amin, thứ cần một chút insulin để có thể được xử lý bởi gan. Các loại carbohydrate ngốn insulin nhiều nhất. Chúng phân giải thành glucose, chất này cần có insulin để đi vào các tế bào. Fructose, được tìm thấy trong đường và si-rô ngô cao fructose, trực tiếp gây ra kháng insulin, thứ quay lại gây ra sự gia tăng insulin trong máu. Do quy trình chuyển hóa độc đáo, fructose có khả năng gây kháng insulin cao gấp nhiều lần so với glucose.

Có rất nhiều lý do để khuyến cáo một chế độ ăn ít carbohydrate cho bệnh tiểu đường type 2.[30] Tôi không hề nói suông: các chế độ ăn ít carbohydrate đã được thực hành dưới nhiều hình thức khác nhau trong nhiều thế kỷ, kể từ thời các tác phẩm của William Banting vào năm 1863.[31] Các bác sĩ trên toàn thế giới đang dần nhận ra sức mạnh sâu sắc của việc thay đổi cách thức ăn uống nhằm tác động đến việc điều trị tiểu đường.

Tôi đã nhờ bác sĩ David Unwin, người đoạt giải thưởng danh giá cho Nhân vật sáng tạo về Dịch vụ Y tế Quốc gia Anh vào năm 2016, tham gia đóng góp vào cuốn sách này. Trong bức thư điện tử gửi cho tôi, ông đã mô tả về trải nghiệm của mình khi làm việc với tư cách một bác sĩ gia đình ở miền Bắc nước Anh:

Tôi từng nhận được cuộc gọi khẩn cấp từ phòng xét nghiệm về một kết quả đường huyết "cao ngất ngưởng". Tôi đã vội đến nhà bệnh nhân và thấy cô ấy đang chuẩn bị ăn trưa, tay cầm thìa, trước mặt là hai bát lớn, một bát đựng kem vani, bát còn lại đựng bánh pudding gạo ăn kèm sô-cô- la hạt. Tôi đưa cho cô ấy một lựa chọn khắc nghiệt: ăn ít đường đi hoặc bắt đầu sử dụng insulin cả đời. Trong vòng một tuần sau khi lựa chọn một chế độ ăn tốt hơn, mức đường huyết của cô đã trở về khoảng bình thường. Trường hợp của cô có vẻ khá rõ ràng, nhưng tôi băn khoăn rằng liệu những lựa chọn của chúng ta có luôn rõ ràng như vậy hay không?

Trong hai phần ba sự nghiệp bác sĩ của mình, tôi đã không hề biết sức mạnh đáng kinh ngạc của việc hạn chế đường nghiêm ngặt. Sự thật là chính các bệnh nhân của tôi đã chỉ cho tôi bài học quan trọng này. Một người trong số họ đã quyết định từ bỏ đường trong chế độ ăn và mau chóng giảm được 23 kg. Mức đường huyết và huyết áp của bà trở lại bình thường và không cần tới bốn loại thuốc "uống cả đời" khác nhau nữa. Nhiều năm sau, bà đã 70 tuổi, khỏe mạnh và có thể đạp xe đi tới bất cứ đâu. Tôi nghĩ, thật kỳ lạ. Tôi đã luôn nói với mọi người về bản chất mạn tính, tiến triển nặng dần của tiểu đường khi liên tục kê thêm thuốc.

Một bệnh nhân khác của tôi vừa mới ngừng sử dụng thuốc tiểu đường. Vì lo lắng nên tôi đã gọi cho bà ấy. Bà đã giảm được rất nhiều cân và trở nên trẻ trung tới mức tôi tưởng mình gọi nhầm người. Bà đã bắt đầu chế độ ăn ít carbohydrate, trong đó không chỉ đường mà mọi nguồn cấp glucose đều được cắt giảm đáng kể. Các xét nghiệm máu đã xác nhận rằng bệnh tiểu đường của bà đã hoàn toàn thuyên giảm.

Một tuần sau, bài báo trong tờ *Tạp chí Y khoa Anh* đã thu hút sự

chú ý của tôi. Bánh mì làm tăng đường huyết nhiều hơn là đường ăn. Không thể tin nổi, tôi đã vô cùng kinh ngạc khi biết rằng đó là sự thật! Các loại thực phẩm giàu tinh bột như bánh mì, ngũ cốc, gạo hay khoai tây đều là đường "đậm đặc", được tiêu hóa thành một lượng lớn glucose. Chỉ số đường huyết dự đoán được các loại thực phẩm có chứa carbohydrate khác nhau sẽ ảnh hưởng thế nào đến đường huyết. Việc quy đổi chỉ số sang số thìa đường đã dẫn đến kết quả đáng ngạc nhiên. (Hãy lưu ý: Điều này chỉ dành cho mục đích minh họa. Các loại thực phẩm được liệt kê không hề giống đường ăn vì đường ăn chứa cả fructose lẫn glucose.)

Bảng 14.5. So sánh tác động của các loại thực phẩm lên đường huyết[32]

Loại thực phẩm	Chỉ số đường huyết	Khẩu phần (g)	Mỗi loại thực phẩm tác động lên đường huyết tương đương với bao nhiêu thìa đường (mỗi thìa 4g)?	
Cơm	69	150	10,1	✓✓✓✓✓✓✓✓✓✓
Khoai luộc	96	150	9,1	✓✓✓✓✓✓✓✓✓
Khoai tây chiên	64	150	7,5	✓✓✓✓✓✓✓
Mì Ý luộc	39	180	6,6	✓✓✓✓✓✓
Ngô ngọt luộc	60	80	4,0	✓✓✓✓
Đậu đông lạnh luộc	51	80	1,3	✓
Chuối	62	120	5,7	✓✓✓✓✓
Táo	39	120	2,3	✓✓
Bánh mì nguyên cám lát nhỏ	74	30	3,0	✓✓✓
Bông cải xanh	54	80	0,2	
Trứng	0	60	0	

Sau khi được trang bị kiến thức mới này, tôi bắt đầu điều trị mọi bệnh nhân tiểu đường của mình bằng cách động viên họ thực hiện một chế độ ăn ít carbohydrate. Cho đến hiện tại, sau 4 năm, 160 bệnh nhân đã thử phương pháp này và đạt được những kết quả tuyệt vời:

- Mức giảm cân trung bình là 9 kg.

• Huyết sắc tố A1C có sự cải thiện trung bình là 18 mmol/mol trong bệnh tiểu đường type 2.

Thay vì cho bệnh nhân lời khuyên, chúng tôi cung cấp cho họ thông tin, hỏi bệnh nhân rằng liệu họ có sẵn sàng thay đổi hay không. Chẩn đoán mới của tiểu đường là thời cơ chiến lược để đưa ra liệu pháp thay đổi chế độ ăn thay thế cho việc sử dụng thuốc cả đời. Thời điểm bắt đầu sử dụng insulin là một thời cơ tương tự. Trong quá trình hành nghề bác sĩ đa khoa, với phương án và thông tin mà tôi đưa ra, không có bệnh nhân nào lựa chọn việc sử dụng thuốc cả đời thay cho liệu pháp thay đổi chế độ ăn. Việc này không chỉ mang lại sức khỏe tốt hơn cho bệnh nhân mà còn tiết kiệm được một khoản đáng kể. Giờ đây chúng tôi tiết kiệm được hơn 50.000 bảng mỗi năm ở khoản thuốc trị tiểu đường so với mức bình quân của nước Anh! Sức khỏe tốt hơn mà lại tốn ít tiền hơn.

Vào năm 2016, chúng tôi hợp tác với những người tài giỏi của trang web *Diabetes.co.uk* để tạo ra một gói đào tạo trực tuyến miễn phí, nhằm cung cấp những thông tin tương đối thường thức:

• Thay thế các loại carb bằng rau củ tươi và các loại đậu.

• Thưởng thức dầu ôliu, quả hạch và các loại chất béo bão hòa lành mạnh khác.

• Tránh đường.

Trong năm đầu tiên đã có 170.000 người sử dụng nó nhằm phản đối những lời khuyên về chế độ ăn được đưa ra bởi Dịch vụ Y tế Quốc gia. Sau khi tuân thủ phương pháp ít carbohydrate này, các bệnh nhân đã giảm được trung bình 8 kg. Trên 70% số bệnh nhân có sự cải thiện về mức đường huyết và cứ 5 bệnh nhân thì có 1 người không cần sử dụng thuốc tiểu đường nữa. Đáng kinh ngạc thay, những lợi ích này được mang lại hoàn toàn miễn phí chỉ trong 10 tuần![33]

Bác sĩ Osama Hamdy, giám đốc chuyên môn của Chương trình lâm sàng về béo phì tại Trung tâm Tiểu đường Joslin nổi tiếng khắp thế giới thuộc Đại học Harvard, đã áp dụng rộng rãi các chế độ ăn ít carbohydrate trong việc điều trị tiểu đường type 2 kể từ năm 2005.[34] Ông viết: "Rõ ràng là chúng ta đã mắc một sai lầm lớn trong việc khuyến cáo ăn nhiều carbohydrate hơn." Việc tăng cường carbohydrate tinh chế từ thực phẩm làm gia tăng mức đường huyết tự nhiên trong hoàn cảnh đường huyết đã ở một

mức cao độc hại. Bản thân bác sĩ Elliott Joslin đã thành công trong việc điều trị tiểu đường béo phì (tên cũ của bệnh tiểu đường type 2) với chế độ ăn chỉ có 2% tỷ lệ carbohydrate.

Trong hơn một thập kỷ, những hướng dẫn từ chương trình kiểm soát cân nặng của Trung tâm Joslin đã khuyên các bệnh nhân giảm mức tiêu thụ carbohydrate tinh chế xuống dưới 40% tổng lượng ca-lo. Kết quả là gì? Các bệnh nhân đã giảm được tổng cộng hơn 4.500 kg, cải thiện tình trạng tiểu đường của họ và cắt giảm được số lượng thuốc mà họ phải uống.

BA QUY TẮC CHO VIỆC ĐẢO NGƯỢC TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2

MỘT KHI hiểu được cách tiểu đường type 2 và sự kháng insulin hình thành, chúng ta có thể thực hiện các chiến lược có khả năng đảo ngược nó. Sau đây là ba "quy tắc" về thực phẩm hàng đầu của tôi cho việc giảm đường huyết, giảm insulin và đảo ngược tiểu đường type 2.

Quy tắc #1: Tránh fructose

QUY TẮC quan trọng nhất, không phải ngoại lệ, là loại bỏ tất cả các loại đường khỏi chế độ ăn của bạn. Hãy nhớ rằng sự kháng insulin là kết quả của việc gan nhiễm mỡ bị đầy quá mức và không thể tiếp nhận thêm glucose nữa. Nhân tố quan trọng nhất quyết định việc gan nhiễm mỡ không chỉ là carbohydrate mà còn là fructose trong sucrose (đường ăn) và si-rô ngô cao fructose.

Hãy nhớ rằng mọi tế bào trong cơ thể có thể giúp phân tán glucose nhưng gan là cơ quan duy nhất có thể chuyển hóa fructose. Do đó, fructose dễ khiến gan nhiễm mỡ hơn nhiều so với glucose. Do sucrose được cấu thành với tỷ lệ glucose và fructose bằng nhau, nó là nguyên nhân chính gây ra gan nhiễm mỡ. Fructose tinh khiết không sẵn có nhưng có thể được tìm thấy trong một vài loại thực phẩm đã chế biến.

Hiển nhiên, ta nên loại bỏ thức uống có đường, bao gồm các loại soda, trà ướp lạnh, thức uống thể thao, đồ uống pha trộn, nước quả, sinh tố, các thức uống có cà phê và nước "tăng lực". Chúng chứa đầy đường. Các loại bánh quy, bánh ngọt, đồ tráng miệng, bánh nướng xốp, bánh cupcake và kem là những nguồn đường rõ rệt khác.

Gần như mọi loại thực phẩm đã qua chế biến đều chứa đường, đơn giản bởi vì nó làm tăng hương vị và kết cấu với giá thành vô cùng rẻ. Hãy kiểm tra nhãn trên các sản phẩm từ thịt, trong đó đường

thường được thêm vào xốt hay trong quá trình chế biến. Đường thường ẩn náu trong các loại gia vị (xốt cà chua, các loại xốt khác), xốt mì Ý, các loại sữa chua bổ sung hương vị, xốt salad, xốt nướng thịt, xốt táo và các hỗn hợp gia vị. Các loại ngũ cốc và thanh granola cũng thường có lượng đường rất cao. Và hãy để tâm đến bữa ăn ở nhà hàng; đường thường được thêm vào các món mặn bởi vì đó là một cách rẻ tiền để khiến cho mọi loại thực phẩm ngon hơn.

Thế còn trái cây thì sao? Sự thật là không hề có sự khác biệt nào về mặt hóa học giữa fructose tự nhiên trong trái cây và fructose trong sucrose. Cũng như với bất kỳ thứ gì khác, *liều lượng tạo nên chất độc*. Lời khuyên tốt nhất của tôi là tránh ăn quá nhiều trái cây, nhất là khi các loại trái cây hiện đại giờ đây có quanh năm và được nuôi trồng để có vị ngọt hơn trước đây. Trái cây khô thường có lượng đường cao, vậy nên tốt nhất là bạn tránh ăn nho khô, nam việt quất khô, trái cây sấy và những món tương tự.

Thế còn các chất làm ngọt nhân tạo thì sao? Tôi khuyên người bệnh tránh mọi loại chất làm ngọt, cho dù chúng có ca-lo hay không. Lý lẽ là khá đơn giản. Nếu các chất làm ngọt không có ca-lo có thể thực sự làm thuyên giảm tiểu đường và béo phì thì chúng ta đã không có đại dịch này. Các loại hóa chất này đã sử dụng rộng rãi trong việc sản xuất thực phẩm suốt hàng thập kỷ và bằng chứng thực nghiệm hết sức rõ ràng: các chất làm ngọt nhân tạo không hề tốt hơn đường. Hãy tránh xa chúng.

Quy tắc #2: Giảm carbohydrate tinh chế và tận dụng chất béo tự nhiên

SỰ GIA TĂNG insulin trong máu và gan nhiễm mỡ là những vấn đề chính dẫn đến sự phát triển của hội chứng chuyển hóa, bao gồm cả béo phì. Trong số tất cả các nhóm thực phẩm, carbohydrate tinh chế là thứ khiến mức insulin gia tăng mạnh nhất. Hạn chế nạp chúng vào cơ thể là vô cùng hợp lý. Phần lớn các sản phẩm đã được chế biến từ lúa mì, ngô, gạo và khoai tây thuộc về nhóm này.

Hãy giảm hoặc tránh ăn các sản phẩm tinh chế từ lúa mì như bánh mì, mì Ý, bánh quế, bánh nướng xốp, cupcake và donut. Hãy giới hạn các sản phẩm đã chế biến từ ngô, chẳng hạn như bỏng ngô, ngô chiên lát mỏng và bánh tortilla, cùng các sản phẩm tinh chế từ khoai tây, nhất là khoai tây chiên và khoai tây chiên lát mỏng. Và hãy ăn ít cơm trắng, một dạng carbohydrate tinh chế. Si-rô ngô cao fructose có thành phần fructose chiếm 55%, có thể

hiểu nó là đường chứ không phải ngô và được tìm thấy trong rất nhiều thực phẩm đã chế biến. Chúng ta nên tránh.

Hãy nhớ rằng các loại carbohydrate vốn thực chất không phải là những thực phẩm xấu. Nhiều xã hội kiểu truyền thống từng có chế độ ăn giàu carbohydrate nhưng họ vẫn sống tốt. Quá trình tinh chế là vấn đề chính. Việc loại bỏ chất béo và chất đạm tự nhiên, đồng thời để lại carbohydrate thuần túy là không hề tự nhiên, và cơ thể của chúng ta không tiến hóa để đương đầu với sự thay đổi đó. Thậm chí là nhiều chế phẩm từ lúa mì và ngũ cốc nguyên dạng còn được tinh chế kỹ càng. Mấu chốt là phản ứng insulin với các loại thực phẩm này và các loại carbohydrate nguyên dạng, chưa tinh chế không gây phản ứng insulin mạnh như bột mì trắng.

Hãy thay thế các loại carbohydrate tinh chế này bằng các loại cá nhiều chất béo, dầu ôliu, quả bơ và các loại hạt. Các loại chất béo bão hòa tự nhiên được tìm thấy trong thịt bò, thịt lợn, thịt ba chỉ xông khói, bơ, kem và dừa cũng là các loại chất béo lành mạnh. Trứng là một lựa chọn tuyệt vời, cũng như phần lớn các loại hải sản.

Tuy nhiên, không phải loại chất béo nào cũng lành tính. Các loại dầu làm từ hạt được chế biến, tinh chế kỹ càng với nhiều omega-6 *không* được khuyến khích bởi vì chúng có thể gây viêm và ảnh hưởng xấu đến sức khỏe con người. Các loại dầu này bao gồm dầu hướng dương, dầu ngô, dầu cải, dầu rum và dầu thực vật. Đặc biệt, đừng sử dụng các loại dầu thực vật này ở nhiệt độ cao bởi vì chúng sẽ giải phóng các loại hóa chất độc hại được gọi là các aldehyde khi được làm nóng. Hãy tránh xa các loại thực phẩm chiên giòn và toàn bộ các loại chất béo được hydro hóa (chất béo dạng trans).

Chế độ ăn mà tôi khuyến cáo được gọi là chế độ ăn ít carbohydrate, có chất béo lành mạnh (LCHF). Nó được tạo ra nhằm giữ đường huyết ở mức thấp, làm giảm insulin và do đó đốt được nhiều mỡ hơn. Kết quả là gì? Giảm cân và tình trạng tiểu đường được cải thiện.

Quy tắc #3: Ăn thực phẩm thật

NHƯ TÔI ĐÃ NÓI, có các loại chất béo tốt và các loại chất béo xấu. Có các loại carbohydrate tốt và các loại carbohydrate xấu. Điểm phân biệt mấu chốt là gì? Sự tinh chế và chế biến.

Cơ thể của chúng ta đã dành hàng nghìn năm để thích nghi với

các loại thực phẩm trong trạng thái tự nhiên của chúng. Vì vậy, một số xã hội kiểu truyền thống, chẳng hạn như những người sống ở vùng cực bắc, có thể có một chế độ ăn gần như toàn thịt. Và các xã hội khác, chẳng hạn như những người sống trên đảo Okinawa, có thể có một chế độ ăn giàu carbohydrate. Do các loại thực phẩm này không được tinh chế hay chế biến, và bởi chúng có rất ít hoặc không có đường, cho nên không nhóm người nào trong số các nhóm kể trên gặp vấn đề với mức đường huyết cao, béo phì hay tiểu đường type 2. Tuy nhiên, khi các cộng đồng kiểu truyền thống với những chế độ ăn kiểu truyền thống bắt đầu ăn các loại thực phẩm được chế biến kỹ càng và đường, béo phì và tiểu đường type 2 thường bùng phát ngay sau đó.[36]

Dù sao thì bạn cũng không thể hái bánh mì từ trên cây. Bạn không thể trồng một chai dầu thực vật. Quy tắc quan trọng nhất là chỉ nên ăn thực phẩm thật. Nếu thực phẩm bạn đang ăn còn giữ được dạng tự nhiên, rất có thể nó sẽ tốt cho bạn.

QUY TẮC THỨ TƯ, PHÒNG TRƯỜNG HỢP BA QUY TẮC ĐẦU TIÊN LÀ KHÔNG ĐỦ

DĨ NHIÊN, việc tránh fructose, thực hiện một chế độ ăn LCHF và sử dụng thực phẩm thật là một sự khởi đầu tuyệt vời, tuy nhiên những thứ đó thường không đủ để ngăn chặn hay đảo ngược tình trạng tiểu đường type 2 nghiêm trọng. Căn bệnh này có thể mất nhiều thập kỷ để phát triển và vòng luẩn quẩn tăng insulin trong máu và kháng insulin có thể tiếp diễn mặc dù bạn đã tuân thủ mọi quy tắc về ăn uống. Sẽ ra sao nếu những thay đổi ăn uống đơn giản là không đủ?

Giống như nhiều giải pháp khác, câu trả lời không hề mới. Đó là hình thức can thiệp ăn uống cổ xưa nhất mà con người từng biết đến, với khả năng thanh tẩy tự nhiên đã được gần như mọi tôn giáo trên thế giới khai thác, miễn phí và có thể được thực hiện ở bất cứ đâu. Thứ tôi đang nói đến là gì? Hiệu quả của sự nhịn ăn.

15

Nhịn ăn gián đoạn

Một lần nữa chúng ta lưu giữ nghi thức nhịn ăn trang trọng này

Một món quà của đức tin từ những thời kỳ đã qua

GREGORY VĨ ĐẠI, KHOẢNG 540-604

NHỊN ĂN, hành động tự nguyện kiêng cữ thực phẩm, được biết đến là có khả năng chữa khỏi tiểu đường từ cách đây gần 100 năm. Bác sĩ Elliott Joslin, một trong những chuyên gia tiểu đường nổi tiếng nhất trong lịch sử, đã viết về những trải nghiệm của ông với việc nhịn ăn vào năm 1916. Ông tin rằng nhịn ăn là rất hữu ích, hiển nhiên tới mức hoàn toàn không cần nghiên cứu. Đối với tiểu đường type 2, có vẻ rõ ràng là nếu bạn không ăn, mức đường huyết sẽ hạ và bạn sẽ giảm cân. Khi bạn giảm cân, bệnh tiểu đường type 2 của bạn sẽ đảo ngược. Vậy thì điều đó có gì không đúng?

Như chúng ta đã thấy, việc tập trung vào các liệu pháp về chế độ ăn dành cho tiểu đường đã thay đổi cùng với phát hiện quan trọng có tên insulin. Mặc dù insulin quả thực là một phương thuốc kỳ diệu cho type 1, nó không phải thuốc chữa tiểu đường type 2. Sự quan tâm dành cho việc nhịn ăn đã biến mất khi bác sĩ tập trung vào thứ sẽ trở thành phương châm chữa bệnh của họ trong thế kỷ tiếp theo: thuốc, thuốc nữa, và thuốc mãi. Khi Hiệp hội Tiểu đường Hoa Kỳ nói rằng tiểu đường type 2 không có cách chữa, ý họ là nó không có *thuốc* chữa. Tuy nhiên, hai tuyên bố hoàn toàn không tương đương.

Từ lâu chúng ta đã biết rằng phẫu thuật chữa béo phì có thể đảo ngược tiểu đường type 2 bằng cách tạo ra sự giảm thiểu ca-lo đột ngột, nghiêm trọng, từ đó làm hạ mức insulin. Nói một cách đơn giản, *phẫu thuật chữa béo phì là việc ép buộc nhịn ăn bằng cách*

phẫu thuật. Một nghiên cứu trực tiếp so sánh hai phương pháp đã cho thấy rằng nhịn ăn thực ra tốt hơn phẫu thuật trong việc giảm cân và giảm đường huyết.[1] Nhịn ăn khiến giảm cân gần *gấp đôi* so với phẫu thuật chữa béo phì.

Khẩu phần ăn trên toàn châu Âu trong Thế chiến Thứ I và Thứ II đã giới hạn tất cả các loại thực phẩm chứ không riêng gì đường. Biện pháp thắt lưng buộc bụng này cũng hoạt động như một sự nhịn ăn ép buộc, qua đó làm giảm ca-lo một cách đột ngột và nghiêm trọng. Trong khoảng thời gian đó, tỷ lệ tử vong do tiểu đường đã giảm mạnh. Giữa hai cuộc chiến, khi người dân trở lại với thói quen ăn uống thân thuộc, tỷ lệ tử vong này lại cao như thường thấy. Trong khi việc hạn chế khẩu phần lương thực giờ đây chỉ còn là quá khứ ở hầu hết các quốc gia, vấn đề đơn giản là: giảm mức nạp thực phẩm một cách nghiêm ngặt có khả năng đảo ngược hoàn toàn tiểu đường type 2. Một lần nữa, điều này khá hiển nhiên: Khi giảm cân, tiểu đường type 2 sẽ biến mất.

Nhưng phẫu thuật hay hạn chế khẩu phần trong thời chiến không phải là cách thức duy nhất để tạo ra sự sụt giảm mạnh mẽ ca-lo đột ngột. Chúng ta có thể chỉ cần ngừng ăn. Đây là phương pháp nhịn ăn chữa bệnh kiểu truyền thống đã có từ xa xưa và được kiểm chứng qua thời gian. Hãy nhớ rằng bản chất của tiểu đường type 2 chỉ là việc có quá nhiều đường trong cơ thể. Do đó, việc đảo ngược phụ thuộc vào hai thứ:

- Ngừng ăn đường.
- Đốt hết lượng đường còn lại.

Một chế độ ăn ít carbohydrate, có chất béo lành mạnh (LCHF) làm giảm lượng glucose vào cơ thể, nhưng gần như không thể làm gì để đốt hết lượng đường còn lại. Việc tập thể dục có thể có ích, nhưng tác động của sự bù đắp cũng giới hạn độ hiệu quả của nó. Hơn nữa, tập thể dục chỉ có lợi cho các cơ xương chứ không phải là gan nhiễm mỡ, nền tảng của căn bệnh này.

Vậy mà việc nhịn ăn lại có thể đồng thời có ích cho cả hai khía cạnh của việc đảo ngược tiểu đường. Nói một cách đơn giản thì nó là liệu pháp tự nhiên mạnh mẽ nhất dành cho tiểu đường type 2. Nhưng chẳng lẽ bạn không thể giảm lượng ca-lo nạp vào hằng ngày để đạt được hiệu quả tương tự sao? Điều đó nghe có vẻ tốt nhưng câu trả lời đơn giản là không. Việc *liên tục* giới hạn ca-lo ở mức độ nhẹ không hề giống với sự giới hạn *gián đoạn* mạnh mẽ. Hãy để tôi giải thích.

NHỊN ĂN GIÁN ĐOẠN SO VỚI VIỆC GIẢM CA-LO LIÊN TỤC

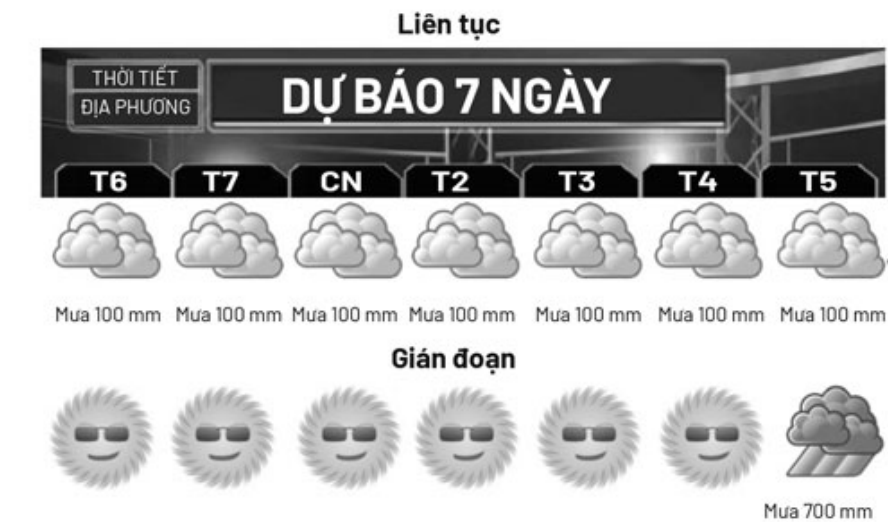
THUNG LŨNG CHẾT ở California có nhiệt độ trung bình là 25°C. Nghe thật hoàn hảo, phải không? Thế nhưng hầu hết các cư dân lại không nghĩ rằng nền nhiệt độ ở đó dễ chịu. Trong những ngày hè thì nơi đó nóng như thiêu đốt và những đêm đông thì lạnh lẽo tới mức khó chịu.

Việc nhảy xuống từ một bức tường cao khoảng 30 cm một nghìn lần là rất khác so với việc nhảy xuống từ một bức tường cao 300 m chỉ một lần. Hai việc trên khác nhau cũng như sự sống.

Liệu bạn muốn trải nghiệm bảy ngày xám xịt, toàn mưa phùn với lượng mưa là 2,5 cm mỗi ngày hay là sáu ngày đầy nắng, tuyệt đẹp, được tiếp nối bởi một ngày mưa giông lớn với lượng mưa gần 18 cm?

Điều tôi muốn nói ở đây, như Hình 15.1 cho thấy, đó là mức trung bình không nói lên được toàn bộ câu chuyện.

Hình 15.1. Mức trung bình không nói lên được toàn bộ câu chuyện



Trong những ví dụ này, rõ ràng là mức trung bình chỉ thể hiện được một khía cạnh của câu chuyện. Tần suất của sự kiện là một thứ hết sức quan trọng. Vậy thì tại sao chúng ta lại cho rằng việc giảm 300 ca-lo mỗi ngày trong bảy ngày lại giống với việc giảm

2.100 ca-lo chỉ trong một ngày? Việc giảm ca-lo thường xuyên không hề giống với nhịn ăn gián đoạn. Mỗi hoàn cảnh kích thích mạnh mẽ những phản ứng nội tiết khác nhau trong cơ thể chúng ta. Sự khác biệt giữa hai việc này thực sự là sự khác biệt giữa thành công và thất bại.

Chiến lược kiểm soát khẩu phần bằng cách thường xuyên giới hạn ca-lo là phương pháp ăn uống được khuyến cáo cho cả việc giảm cân lẫn điều trị tiểu đường type 2. Ví dụ, khuyến cáo chính về chế độ ăn của hiệp hội Tiểu đường Hoa Kỳ là "tập trung vào chế độ ăn, vận động thể chất và thay đổi hành vi để giảm được 500-750 ca-lo năng lượng mỗi ngày."[2] Ngoài ra, họ còn khuyên người bệnh nên trải đều mức giảm năng lượng này trong suốt cả ngày thay vì giảm toàn bộ cùng một lúc và các chuyên gia dinh dưỡng tuân thủ phương pháp này tư vấn cho bệnh nhân rằng nên ăn bốn, năm hay sáu lần mỗi ngày. Để ủng hộ chiến lược giảm năng lượng này, các nhãn ghi số ca-lo xuất hiện ở khắp mọi nơi – trong những bữa ăn nhà hàng, thực phẩm đóng gói và các loại đồ uống. Và nếu như vậy chưa đủ, còn có các biểu đồ, ứng dụng và hàng trăm cuốn sách để giúp chúng ta đếm ca-lo. Kể cả với những hỗ trợ như vậy, sự giảm cân thành công nhờ phương pháp này cũng vô cùng hiếm gặp.

Suy cho cùng, ai lại *chưa từng* thử chiến lược kiểm soát khẩu phần ăn cơ chứ? Nó có hiệu quả không? Có vẻ như là không bao giờ. Dữ liệu từ Anh chỉ ra rằng lời khuyên thông thường chỉ thành công đối với 1 trong 210 ca béo phì ở đàn ông và 1 trong 124 ca béo phì ở phụ nữ.[3] Tỷ lệ thất bại lên tới 99,5% và con số này đối với béo phì độ III thậm chí còn tệ hơn. Vì vậy, dù cho bạn tin vào điều gì khác đi chăng nữa thì việc kiểm soát khẩu phần *không hề* có hiệu quả. Đây là một thực tế đã được kiểm chứng qua thực nghiệm. Tệ hơn nữa, nó đã được kiểm chứng qua những giọt nước mắt đắng cay của hàng triệu tín đồ.

Nhưng tại sao nó lại không hiệu quả? Vì việc hạn chế ca-lo gây ra hiệu ứng bù đắp bằng cách gia tăng cơn đói và giảm tỷ lệ trao đổi chất của cơ thể. Hiệu ứng này hủy hoại nỗ lực giảm cân và sau cùng kết thúc trong sự thất bại. Nhịn ăn gián đoạn đạt được thành công bởi vì nó tạo ra những thay đổi có lợi về mặt nội tiết, thứ mà việc giảm ca-lo thường xuyên không thể làm được. Điều quan trọng nhất là nó làm giảm insulin và kháng insulin.

Bạn có nhớ về cậu bé chăn cừu không? Nếu cậu không la lên là có sói trong một khoảng thời gian thì dân làng sẽ lắng nghe. Việc thường xuyên hét lên là có sói nhưng âm lượng nhỏ đi một chút

sẽ không có hiệu quả. Sự đề kháng không chỉ phụ thuộc vào mức insulin cao mà còn phụ thuộc vào độ dai dẳng của mức insulin tăng cao. Việc nhịn ăn gián đoạn ngăn ngừa sự phát triển của đề kháng insulin bằng cách tạo ra những khoảng thời gian với mức insulin thấp được kéo dài, giúp duy trì độ nhạy insulin của cơ thể. Đây là chìa khóa cho việc đảo ngược tình trạng tiền tiểu đường và tiểu đường type 2.

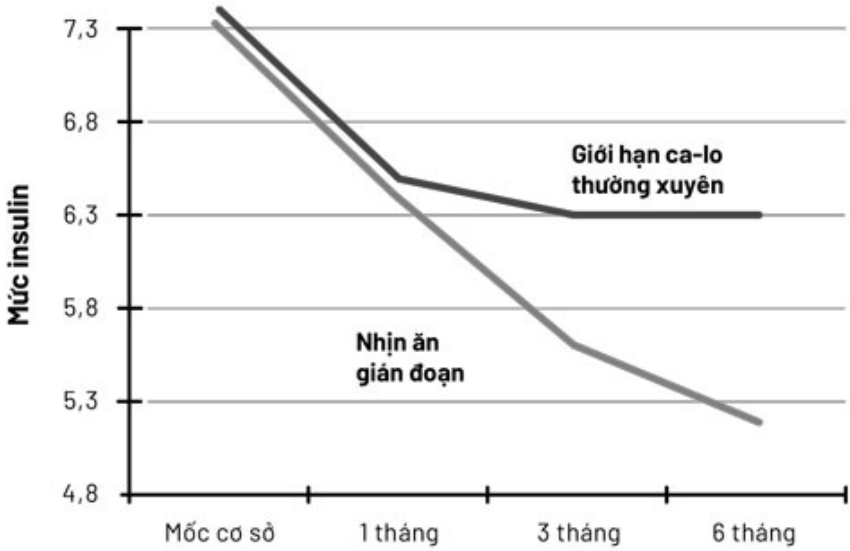
Các nghiên cứu đã trực tiếp so sánh việc giới hạn ca-lo hằng ngày với nhịn ăn gián đoạn, trong khi giữ nguyên lượng ca-lo nạp vào hàng tuần.[4] Các đối tượng thực hiện một chế độ ăn theo phong cách Địa Trung Hải gồm 30% chất béo, nhưng một số người hạn chế một phần ca-lo hằng ngày trong khi những người khác hạn chế nghiêm ngặt lượng ca-lo của họ chỉ hai ngày mỗi tuần và ăn đầy đủ trong những ngày còn lại. Tức là, sự khác biệt giữa hai nhóm chỉ nằm ở việc họ ăn thường xuyên tới mức nào, không ở việc họ ăn tổng cộng bao nhiêu ca-lo mỗi tuần hay sử dụng loại thực phẩm nào.

Sau sáu tháng, hai nhóm không cho thấy sự khác biệt về lượng cân nặng và mỡ giảm được, mà chỉ có sự khác biệt quan trọng giữa mức insulin và độ nhạy insulin. Hãy nhớ rằng về dài hạn, mức insulin là nguyên nhân chính gây ra kháng insulin và béo phì.

Những người thực hiện chế độ ăn giới hạn ca-lo hằng ngày nhận thấy mức insulin của họ giảm nhưng nó sẽ sớm bị chững lại. Mặt khác, nhóm nhịn ăn gián đoạn tiếp tục giảm được mức insulin khi nhịn ăn của họ, một dấu hiệu chủ chốt của việc tình trạng kháng insulin được cải thiện, mặc dù tổng lượng ca-lo nạp vào là tương tự. Do tiểu đường type 2 là một căn bệnh của sự gia tăng insulin trong máu và kháng insulin nên chiến lược nhịn ăn gián đoạn thành công, trong khi việc giới hạn ca-lo thất bại. Chính *sự gián đoạn* của chế độ ăn đã tạo nên hiệu quả.

Một thử nghiệm trong 32 tuần được thực hiện gần đây đã trực tiếp so sánh chiến lược kiểm soát khẩu phần ăn với nhịn ăn gián đoạn ở những người trưởng thành bị béo phì.[6] Chiến lược giảm ca-lo được tạo ra để giảm được 400 ca-lo mỗi ngày so với nhu cầu năng lượng ước tính của những người tham gia. Nhóm nhịn ăn thì ăn uống bình thường trong những ngày được ăn nhưng họ không ăn chút ca-lo nào trong những ngày còn lại.

Biểu đồ 15.2. Tác động của việc nhịn ăn lên sự kháng insulin[5]



Kết luận quan trọng nhất là việc nhịn ăn là một liệu pháp an toàn và hiệu quả mà ai cũng có thể làm theo một cách hợp lý. Nhóm nhịn ăn không chỉ giảm được nhiều cân hơn mà còn giảm được gấp đôi lượng mỡ nội tạng nguy hiểm. Nhóm kiểm soát khẩu phần ăn không chỉ giảm mỡ mà còn bị giảm cả khối cơ nạc nhưng nhóm nhịn ăn thì không. Tỷ lệ khối cơ nạc tăng thêm 2,2% với nhóm nhịn ăn trong khi với nhóm kiểm soát khẩu phần ăn thì con số này chỉ là 0,5%. Nói cách khác, việc nhịn ăn có khả năng bảo toàn khối cơ nạc tốt hơn gấp bốn lần. (Không như lời người ta hay đồn đại rằng "việc nhịn ăn gây đốt cơ".)

Vậy thì tại sao việc nhịn ăn không trở nên phổ biến hơn, cho dù thành công của nó đã được kiểm chứng? Một trong những yếu tố gây nhụt chí là lời đồn đại về sự chết đói.

VƯỢT QUA LỜI ĐỒN ĐẠI VỀ SỰ CHẾT ĐÓI

THE BIGGEST LOSER (Kẻ thất bại lớn nhất) là một chương trình truyền hình thực tế lâu đời ở Mỹ, trong đó những thí sinh béo phì thi xem ai giảm được nhiều cân nhất. Chế độ giảm cân có hai phần: một chế độ ăn hạn chế ca-lo, chỉ còn khoảng 70% nhu cầu năng lượng của mỗi thí sinh, thường là 1.200 đến 1.500 ca-lo một ngày, kết hợp với một chế độ tập thể dục cường độ cao thường kéo dài hơn 2 tiếng mỗi ngày.[7]

Đây chính là phương pháp "Ăn ít đi, vận động nhiều hơn" kinh điển được chấp thuận bởi tất cả các chuyên gia dinh dưỡng, cũng

là lý do tại sao chế độ ăn của *The Biggest Loser* đạt vị trí cao trong bảng xếp hạng các chế độ ăn giảm cân tốt nhất theo tạp chí *Báo cáo tin tức Hoa Kỳ &Thế giới*.[8] Và nó có hiệu quả – nhưng chỉ trong ngắn hạn. Khi được nghiên cứu, mức giảm cân trung bình là hơn 57 kg trong 6 tháng. Thật đáng kinh ngạc. Về dài hạn, thí sinh mùa hai là Suzanne Mendonca đã khẳng định rằng "Chúng tôi đều bị béo trở lại."[9]

Tỷ lệ trao đổi chất cơ bản của các thí sinh này – phần năng lượng cần thiết để giữ tim đập, phổi hô hấp, não bộ suy nghĩ, thận thải độc... – đã tuột dốc nhanh như chiếc đàn piano bị ném xuống từ tầng 20 vậy. Sau sáu tháng, tỷ lệ trao đổi chất cơ bản của họ đã giảm trung bình khoảng 789 ca-lo. Nói một cách đơn giản, họ đã đốt ít đi 789 ca-lo mỗi ngày. Đó gần như là một trở ngại không thể vượt qua đối với việc duy trì sự giảm cân.

Khi trao đổi chất giảm, việc giảm cân cũng chững lại. Việc thường xuyên giảm ca-lo buộc cơ thể ngừng hoạt động để tương thích với lượng ca-lo nạp vào bị giảm đi. Sự bù đắp này đôi lúc được gọi là "trạng thái chết đói". Khi mức tiêu hao năng lượng giảm xuống dưới mức nạp, sự tăng cân vô cùng quen thuộc bắt đầu diễn ra. Tạm biệt chương trình. Ngay cả sau sáu năm, tỷ lệ trao đổi chất cũng không phục hồi lại.[10]

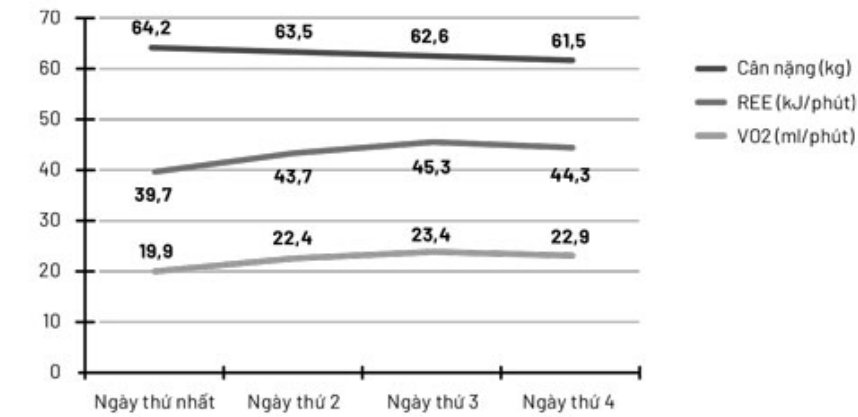
Nhưng đây không phải điều gì mới mẻ. Việc trao đổi chất bị chậm lại nhằm phản ứng với sự giới hạn ca-lo đã được khoa học kiểm chứng từ cách đây hơn 50 năm. Vào những năm 1950, Thí nghiệm chết đói Minnesota[11] trứ danh của bác sĩ Ancel Keys đã cho các tình nguyện viên thực hiện một chế độ ăn với 1.500 ca-lo mỗi ngày. Bất kể cái tên như vậy nhưng chế độ ăn này chỉ giới hạn ca-lo ở mức 30% so với chế độ ăn thông thường của các đối tượng – mức độ giới hạn ca-lo này không khác là bao so với nhiều chế độ ăn giảm cân được khuyến cáo ngày nay. Tỷ lệ trao đổi chất cơ bản của các đối tượng đã đáp lại bằng cách giảm đi khoảng 30%. Họ cảm thấy lạnh, mệt mỏi và đói. Khi tiếp tục chế độ ăn như bình thường, toàn bộ cân nặng của họ đã tăng trở lại. Việc đảo ngược tiểu đường type 2 phụ thuộc vào việc đốt hết lượng glucose dư thừa của cơ thể, vậy nên chế độ ăn giới hạn ca- lo hằng ngày sẽ không hiệu quả.

Bí quyết cho việc giảm cân dài hạn là duy trì khả năng trao đổi chất cơ bản của bạn. Vậy thứ gì sẽ *không* đặt bạn vào trạng thái chết đói? *Đó là chết đói thực sự!* Hay ít ra, đó là phiên bản được kiểm soát: nhịn ăn gián đoạn. Việc nhịn ăn kích hoạt nhiều cơ chế thích nghi về hormone, những thứ *không* xảy ra với việc giảm ca-

lo đơn thuần. Mức insulin giảm mạnh, ngăn ngừa sự kháng insulin. Noradrenaline tăng lên, giữ sự trao đổi chất ở mức cao. Hormone tăng trưởng tăng lên, duy trì khối cơ nạc.

Những thí nghiệm được kiểm soát đã chứng minh cho điều này. Sau bốn ngày nhịn ăn liên tục, sự trao đổi chất cơ bản (được đo bằng mức tiêu hao năng lượng khi nghỉ ngơi, REE) không hề giảm xuống mà trái lại, *tăng thêm* 12%. VO2, một đơn vị đo sự trao đổi chất cơ bản bằng cách theo dõi lượng ôxy sử dụng mỗi phút, cũng tăng thêm lượng tương tự.[12] Nhiều nghiên cứu khác đã xác nhận những phát hiện này. Hai mươi mốt ngày nhịn ăn luân phiên cũng không gây ra bất kỳ sự suy giảm nào về tỷ lệ trao đổi chất cơ bản.[13]

Biểu đồ 15.3. Những thay đổi về mặt trao đổi chất sau bốn ngày nhịn ăn[14]



Bạn có nhớ nghiên cứu so sánh giữa việc kiểm soát khẩu phần với nhịn ăn ở phần trước hay không? Chiến lược kiểm soát khẩu phần ăn đã làm giảm sự trao đổi chất cơ bản đi 76 ca-lo mỗi ngày. Trái lại, việc nhịn ăn không có liên hệ gì với bất kỳ sự suy giảm đáng kể về mặt thống kê nào trong mức tiêu hao năng lượng. Nói cách khác, việc giảm ca-lo hằng ngày dẫn đến trạng thái chết đói còn việc nhịn ăn thì không.

Nghiên cứu đã kết luận: "Quan trọng nhất, việc nhịn ăn luân phiên (ADF) không có liên hệ với sự gia tăng nguy cơ tăng cân trở lại." Tầm quan trọng của lời khẳng định này sẽ không bị mất đi đối với những người từng cố gắng giảm cân. Bạn có thể giảm cân với gần như bất kỳ chế độ ăn nào nhưng việc *duy trì* sự giảm cân này mới là cuộc chiến thực sự.

Việc nhịn ăn có hiệu quả bởi nó duy trì khả năng trao đổi chất ở mức cao. Tại sao? Đó là một cơ chế sinh tồn. Hãy tưởng tượng rằng bạn là một người sống trong hang động ở Thời kỳ Đồ Đá. Khi đó là mùa đông và thức ăn trở nên khan hiếm. Nếu cơ thể của bạn bắt đầu rơi vào trạng thái chết đói, bạn sẽ không có đủ năng lượng để ra ngoài kiếm thức ăn. Tình cảnh sẽ ngày càng tệ thêm sau mỗi ngày, sau cùng bạn sẽ chết. Loài người hẳn đã bị tuyệt chủng từ cách đây rất lâu nếu cơ thể của chúng ta bị chậm lại mỗi khi không được ăn gì trong vài tiếng.

Trong khi nhịn ăn, cơ thể mở ra nguồn cung dồi dào gồm thực phẩm đã tích trữ dưới dạng mỡ. Sự trao đổi chất cơ bản được duy trì ở mức cao, thay vì sử dụng thực phẩm làm nhiên liệu, chúng ta sử dụng thực phẩm mà cơ thể đã tích trữ dưới dạng mỡ. Suy cho cùng, đó chính là lý do tại sao chúng ta tích trữ mỡ. Giờ đây, chúng ta đã có đủ năng lượng để ra ngoài săn một vài con ma mút.

Trong khi nhịn ăn, trước tiên chúng ta sẽ đốt glycogen tích trữ trong gan. Khi đốt hết, chúng ta sẽ dùng đến mỡ. Tin tốt là có rất nhiều mỡ được tích trữ. Chúng ta cứ việc đốt thôi. Do có nhiều nhiên liệu nên chẳng có lý do gì để sự trao đổi chất cơ bản phải giảm xuống. Đó là ranh giới giữa thành công và thất bại, giữa việc giảm cân dài hạn và sự tuyệt vọng cả đời. Nói một cách đơn giản, việc nhịn ăn đem lại những thay đổi có lợi về hormone, những thứ bị ngăn chặn bởi việc ăn thường xuyên, dù cho lượng ca-lo ăn vào có bị giảm đi chăng nữa. Chính *sự gián đoạn* của việc nhịn ăn đã khiến nó có hiệu quả hơn nhiều.

Nếu muốn cơ thể của mình đốt hết chỗ đường gây ra tiểu đường type 2, chúng ta cần duy trì ngọn lửa của sự trao đổi chất cơ bản. Chúng ta có thể đúc nên một cơ thể mới không bị tiểu đường nhờ lò luyện mang tên nhịn ăn.

NHỊN ĂN HAY GIẢM CARB: THỨ NÀO TỐT HƠN?

CẢ VIỆC NHỊN ĂN gián đoạn lẫn các chế độ ăn LCHF đều giảm insulin hiệu quả, qua đó có thể làm giảm cân và đảo ngược tiểu đường type 2. Việc nhịn ăn làm giảm tối đa lượng insulin, vậy nên đó đơn giản là phương pháp nhanh chóng và hiệu quả nhất. Mặc dù vậy, chế độ ăn với lượng carbohydrate vô cùng thấp cũng có kết quả rất tốt, đem lại 71% lợi ích của việc nhịn ăn mà không phải nhịn ăn thực sự.[15] So với chế độ ăn thông thường gồm 55% carbohydrate, các chế độ ăn ít carbohydrate làm giảm gần một nửa lượng insulin, dù cho có lượng ca-lo nạp vào tương đương. Việc nhịn ăn làm giảm thêm 50% insulin nữa. Đó là quyền năng

thực sự.

Đáng chú ý là các nghiên cứu này đã chứng minh rằng lợi ích của việc giới hạn carbohydrate đối với đường huyết *không* chỉ do sự hạn chế ca-lo. Đây là kiến thức hữu ích khi xét đến việc rất nhiều chuyên viên y tế liên tục nhắc đi nhắc lại rằng "Chỉ có ca-lo mới đáng lưu tâm". Thực ra là không phải vậy. Nếu điều đó đúng, một đĩa bánh brownie cũng sẽ gây béo và có khả năng dẫn đến tiểu đường type 2 không khác gì một đĩa salad cải xoăn với cá hồi nướng và dầu ôliu, miễn là lượng ca-lo của chúng bằng nhau. Nhưng quan niệm này rõ ràng là vô lý.

Chúng ta càng ăn nhiều thực phẩm siêu tinh chế, kích thích insulin thì càng cần nhịn ăn để hạ mức insulin xuống. Và *không thứ gì* sánh bằng việc nhịn ăn về khả năng giảm insulin. Nhưng chúng ta nên nhịn ăn hay tuân thủ một chế độ ăn LCHF? Chúng ta không cần phải chọn một trong hai. Chúng ta có thể tận dụng *cả* việc nhịn ăn lẫn một chế độ ăn LCHF để tối đa lợi ích.

Nếu sự can thiệp vào chế độ ăn làm giảm cả đường huyết lẫn insulin đối với tiểu đường type 2, vậy thì tại sao chúng ta lại cần tới thuốc? *Chúng ta không cần thứ đó*. Tiểu đường type 2 là một căn bệnh về dinh dưỡng và điều chỉnh lại chế độ ăn sẽ đảo ngược bệnh.

VIỆC NHỊN ĂN VỚI TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2

VIỆC NHỊN ĂN cho phép chúng ta xả sạch đường khỏi cơ thể. Một khi đã hết sạch đường, bất kỳ lượng đường nào ăn vào sẽ không tràn vào máu và không còn thỏa mãn điều kiện chẩn đoán bệnh tiểu đường. Khi đó chúng ta đã đảo ngược bệnh thành công.

Năm 1916, bác sĩ Joslin đã báo cáo về những lợi ích của việc nhịn ăn đối với tiểu đường. Trong thời hiện đại, những báo cáo từ năm 1969 đã xác nhận những lợi ích này. Mười ba bệnh nhân béo phì đã nhập viện để điều trị các vấn đề về cân nặng và tình cờ được phát hiện là mắc tiểu đường type 2. Họ đã nhịn ăn trong 17 đến 99 ngày và trung bình giảm được hơn 19 kg. Bệnh tiểu đường đã hoàn toàn được đảo ngược mà không có ngoại lệ. Thú vị thay, sự đảo ngược này không phụ thuộc vào việc giảm cân[16] và điều đó một lần nữa phản ánh rằng không phải tổng lượng mỡ giảm được, giảm được mỡ sai vị trí mới quan trọng.

Có một vài nguyên tắc tổng quát được áp dụng cho việc nhịn ăn với tiểu đường type 2. Thời gian đảo ngược bệnh phụ thuộc vào

cường độ của chế độ nhịn ăn và bạn đã mắc bệnh trong bao lâu. Nhịn ăn với cường độ càng cao thì sẽ càng sớm có hiệu quả, nhưng nếu bạn đã bị mắc tiểu đường type 2 trong 20 năm thì bạn sẽ khó lòng đảo ngược bệnh chỉ trong vài tháng. Điều đó sẽ mất thời gian hơn, dù cho thời gian đối với mỗi bệnh nhân là khác nhau.

Nhịn ăn khi đang uống thuốc

NẾU ĐANG SỬ DỤNG THUỐC, bạn *phải* nói chuyện với bác sĩ trước khi bắt đầu nhịn ăn. Các loại thuốc tiểu đường được chỉ định theo chế độ ăn hiện tại của bạn. Nếu thay đổi chế độ ăn mà không điều chỉnh việc sử dụng thuốc, bạn sẽ có nguy cơ kích hoạt phản ứng hạ đường huyết, điều cực kỳ nguy hiểm. Bạn có thể cảm thấy run rẩy, đổ mồ hôi hay buồn nôn. Trong những trường hợp nghiêm trọng hơn, bạn có thể bị mất ý thức hay thậm chí là tử vong. Việc theo dõi và điều chỉnh việc sử dụng thuốc một cách cẩn thận là điều cần thiết.

Một vài loại thuốc tiểu đường dễ gây hạ đường huyết hơn, nhất là insulin và nhóm thuốc sulfonylurea. Metformin, nhóm thuốc ức chế DPP-4 và nhóm thuốc ức chế SGLT 2 có nguy cơ hạ đường huyết thấp hơn, vậy nên chúng được ưu tiên. Nếu bạn đang uống thuốc tiểu đường – tôi nhắc lại một lần nữa, trước tiên hãy nói chuyện với bác sĩ – điều quan trọng là phải theo dõi mức đường huyết của bạn thường xuyên với một máy đo tiêu chuẩn ở nhà. Kiểm tra mức đường huyết ít nhất hai lần một ngày và lý tưởng nhất là tối đa bốn lần một ngày trong cả những ngày nhịn ăn lẫn những ngày không nhịn. Nếu bạn không sử dụng thuốc thì điều này là không cần thiết. Đường huyết có thể hạ một chút nhưng vẫn sẽ nằm trong khoảng bình thường.

Bác sĩ có thể hướng dẫn bạn cách để giảm hay tạm dừng uống thuốc tiểu đường, đặc biệt là insulin, trong những ngày nhịn ăn. Chúng có thể được sử dụng khi cần thiết, trong trường hợp đường huyết tăng quá cao. Mức đường huyết tăng nhẹ thường không phải là vấn đề bởi theo dự kiến thì nó sẽ giảm khi nhịn ăn. Ví dụ, trong chế độ Kiểm soát tích cực chế độ ăn (IDM) của tôi, mức đường huyết được nhắm đến là 8,0 đến 10,0 mmol/L khi nhịn ăn, nếu bạn đang uống thuốc. Khoảng này cao hơn mức bình thường khi không nhịn ăn. Mức đường huyết tăng nhẹ ngắn hạn không có hại và tạo ra một biên độ an toàn để phòng ngừa phản ứng hạ đường huyết nguy hiểm hơn nhiều. Tôi cho rằng đây là một sự đánh đổi có thể chấp nhận. Mục tiêu dài hạn là giảm rồi ngừng sử dụng thành công tất cả các loại thuốc mà vẫn có thể duy trì lượng đường của bạn ở mức bình thường.

Trong trường hợp không chắc có nên sử dụng thuốc hay không, bạn nên giảm uống thuốc trong thời gian nhịn ăn. Nếu đường huyết tăng quá cao, bạn luôn có thể uống thêm thuốc để bù lại. Tuy nhiên, nếu uống quá nhiều thuốc và bị giảm đường huyết, bạn phải ăn một chút đường để bù lại. Điều đó sẽ phá vỡ quá trình nhịn ăn và gây phản tác dụng cho việc đảo ngược tiểu đường. Vậy nên xin nhắc lại, hãy thảo luận với bác sĩ để được hướng dẫn.

Các loại thuốc không liên quan đến tiểu đường có thể được sử dụng như bình thường trong khi nhịn ăn, mặc dù trước tiên bạn vẫn phải thảo luận với bác sĩ. Tuy nhiên, một vài loại thuốc tốt nhất nên dùng kèm với thực phẩm để tránh tác dụng phụ. Nếu được dùng khi đói, metformin và các chế phẩm bổ sung sắt thường gây tiêu chảy và đau bụng. Các chế phẩm bổ sung magiê có thể gây tiêu chảy. Aspirin có thể gây đau và loét dạ dày. Nhiều loại aspirin được bọc lại để phòng ngừa tác dụng phụ này nhưng nó vẫn có thể xảy ra.

Lựa chọn một chế độ nhịn ăn

KHÔNG CÓ chế độ nhịn ăn nào là chuẩn mực. Điều quan trọng là chọn thứ phù hợp nhất đối với bạn. Một số người có kết quả tốt với việc nhịn ăn trong thời gian dài, trong khi những người khác có kết quả tốt hơn với việc nhịn ăn trong thời gian ngắn, thường xuyên hơn. Bạn có thể sẽ cần phải thử nghiệm một vài chế độ nhịn ăn khác nhau để tìm ra thứ hiệu quả nhất đối với bạn.

Trong chế độ IDM của tôi, chúng tôi thường bắt đầu với chu kỳ nhịn ăn 36 tiếng, ba lần mỗi tuần dành cho tiểu đường type 2. Trong những chu kỳ được ăn, chúng tôi chỉ định chế độ ăn ít carbohydrate, nhiều chất béo và cung cấp sự giám sát y tế chặt chẽ dành cho các bệnh nhân. Việc đi khám thường xuyên sau đó là điều cần thiết. Sau khi bắt đầu, chúng tôi điều chỉnh lịch trình nhịn ăn cho mỗi bệnh nhân theo cách họ phản ứng.

Một vài người sẽ nhịn ăn kiểu kinh điển tức là chỉ uống nước, những người khác thì nhịn ăn với sự điều chỉnh về lượng chất béo và những người khác nữa thì nhịn ăn, chỉ uống nước hầm xương. Điều quan trọng là uống để có đủ nước và tự theo dõi bản thân bạn. Nếu bạn cảm thấy ốm yếu ở bất kỳ thời điểm nào, bạn nên dừng lại và tìm kiếm lời khuyên của chuyên gia. Bất kể bạn chọn chế độ nào, hãy nhớ theo dõi cân nặng, vòng eo, thuốc men và đường huyết của bạn. Nếu mọi thứ đang đi đúng hướng, hãy tiếp tục chế độ đó. Nếu kết quả của bạn chững lại hay tệ đi, bạn phải thay đổi chế độ ăn uống. Hãy trò chuyện với bác sĩ của bạn về

những lựa chọn khác.

Mọi người phản ứng khác nhau với việc nhịn ăn. Một số bệnh nhân bị tiểu đường lâu năm có thể hoàn toàn đảo ngược bệnh chỉ trong vòng vài tuần. Những người khác có tiến độ rất chậm ngay cả khi họ nhịn ăn với cường độ cao. Không đạt được kết quả như mong muốn, không có nghĩa là bạn đang làm sai cách hay việc nhịn ăn sẽ không hiệu quả. Có thể chỉ đơn giản là bạn chưa tìm được chế độ tối ưu cho mình.

Tăng cường thời lượng hoặc tần suất cho chế độ nhịn ăn của bạn có thể cải thiện khả năng có kết quả. Thực hiện những chu kỳ nhịn ăn ngắn hơn thường xuyên hơn. Kéo dài một chu kỳ nhịn ăn. Thường thì nhịn ăn lâu và đều đặn hơn, chẳng hạn ba đến sáu tháng một lần, sẽ có ích hơn. Hoặc là hãy nhịn ăn một cách nghiêm ngặt hơn, chẳng hạn như chuyển từ chỉ uống nước hầm xương sang chỉ uống nước trắng khi nhịn ăn.

Nếu thấy việc nhịn ăn khó khăn, việc theo dõi chặt chẽ chế độ ăn của bạn và tìm cách giảm thêm lượng carbohydrate từ thực phẩm có thể sẽ có ích.

Nên mong đợi điều gì khi bắt đầu nhịn ăn: Thải độc

VIỆC ĐIỀU CHỈNH theo một chế độ ăn có thể mất một chút thời gian. Việc bị đau khi đói hay đau đầu, hay thậm chí là bị chuột rút hay kích ứng da không phải là điều bất thường. Những tác dụng phụ này thường là dấu hiệu cơ thể đang thải lượng đường độc hại. Thông thường, chúng sẽ giảm nhẹ và biến mất sau vài tuần, nhưng hãy chắc chắn rằng bạn sẽ thảo luận về chúng với bác sĩ. Một dấu hiệu khác cơ thể đang loại bỏ lượng đường dư thừa là hiện tượng bình minh.

Nên mong đợi điều gì sau một khoảng thời gian nhịn ăn: Hiện tượng bình minh

SAU MỘT KHOẢNG THỜI GIAN NHỊN ĂN, nhất là vào buổi sáng, một số người sẽ gặp phải tình trạng đường huyết cao. Hiện tượng bình minh (DP), hay hiệu ứng bình minh, lần đầu được mô tả cách đây khoảng 30 năm. DP được tạo ra bởi nhịp sinh học. Ngay trước khi thức giấc (khoảng 4 giờ sáng), cơ thể tiết ra một lượng lớn adrenaline, hormone tăng trưởng, glucagon và cortisol để chuẩn bị cho ngày mới. Adrenaline cung cấp cho cơ thể chúng ta chút năng lượng. Hormone tăng trưởng giúp hồi phục và tổng hợp ra chất đạm mới. Glucagon giúp di chuyển glucose từ nơi tích trữ

vào trong máu để sử dụng làm năng lượng. Cortisol, hormone căng thẳng, giúp chúng ta sẵn sàng hoạt động. Suy cho cùng, chúng ta không bao giờ được thư thái quá mức ngay cả khi đang ngủ sâu. Luồng hormone sinh học thông thường này ra lệnh cho gan đẩy ra một lượng glucose và nhìn chung để kích hoạt cơ thể. Có thể nói rằng đó là một sự thúc đẩy của hormone.

Các loại hormone này được tiết ra theo luồng, đạt đỉnh vào sáng sớm và sau đó hạ xuống mức thấp vào ban ngày. Trong những trường hợp không bị tiểu đường, khi đường huyết được kiểm soát tự nhiên, DP là một điều bình thường, tuy nhiên phần lớn mọi người bỏ qua nó bởi vì mức độ gia tăng là rất nhỏ.

Tuy nhiên, khoảng 75% số người mắc tiểu đường type 2 có mức đường huyết tăng vọt đáng kể vào sáng sớm. Mức độ trầm trọng rất đa dạng và nó xảy ra cho dù bệnh nhân có được điều trị bằng insulin hay không, vì lá gan nhiễm mỡ muốn tự làm xẹp chính nó. Ngay khi nhận được tín hiệu, đường thoát khỏi gan và đi vào máu. Giống như một quả bóng được bơm căng quá mức, gan xuất ra một lượng lớn đường để giảm tải lượng đường độc hại cho chính bản thân nó. Để liên tưởng, hãy nghĩ về lúc mà bạn thực sự cần đi tiểu. Bạn đã uống quá nhiều nước và không có phòng vệ sinh nào ở gần. Khi thời điểm bạn được đi tiểu cuối cùng cũng tới, không gì có thể cản nổi dòng nước được xả ra vừa nhiều vừa nhanh. Đó là hiện tượng bình minh.

Hiện tượng tương tự tồn tại trong những chu kỳ nhịn ăn kéo dài, gây ra những thay đổi về hormone giống như những chu kỳ nhịn ăn qua đêm ngắn hạn hơn. Mức insulin giảm, vậy nên gan giải phóng một phần đường và mỡ nó đã tích trữ. Điều này là tự nhiên. Ở tiểu đường type 2, toàn bộ chỗ đường dồn nén bên trong lá gan nhiễm mỡ bị xuất ra quá nhanh và xuất hiện giống như vị khách không mời dưới dạng glucose trong máu. Ngay cả như bạn chưa ăn gì trong một khoảng thời gian, cơ thể vẫn sẽ giải phóng phần đường nó đã tích trữ.

Đó có phải là điều tồi tệ không? Không hẳn. Chúng ta chỉ di chuyển đường từ trữ lượng trong gan, nơi không thể thấy, đi vào máu nơi nó có thể được quan sát. Hiện tượng bình minh, hay mức đường huyết cao khi nhịn ăn, không có nghĩa là bạn đang làm sai điều gì. Nó là một điều bình thường. Nó chỉ có nghĩa là bạn phải làm nhiều điều hơn để đốt hết lượng đường tích trữ trong cơ thể.

Nếu mức đường huyết của bạn gia tăng trong khi nhịn ăn, hãy tự hỏi bản thân rằng lượng glucose đó đến từ đâu. Khả năng duy

nhất là nó đến từ chính cơ thể bạn. Bạn chỉ đang di chuyển một phần năng lượng thực phẩm đã tích trữ ra khỏi cơ thể và đưa vào máu để sử dụng.

HƯỚNG ĐẾN VIỆC CHỮA BỆNH: PHÒNG NGỪA, ĐIỀU TRỊ, XÓA SỔ

HÃY TƯỞNG TƯỢNG một thế giới không có béo phì, tiểu đường type 2 và hội chứng chuyển hóa. Không còn bệnh thận, bệnh mắt, tổn thương thần kinh, loét chân hay nhiễm trùng do tiểu đường. Bớt đi những ca đau tim cũng như đột quỵ, và cả ung thư. Không còn cần thuốc tiểu đường nữa. Chúng ta có thể mơ ước không? *Hoàn toàn có thể.*

Với hiểu biết mới mẻ, sâu sắc hơn về tiểu đường type 2 và những phương pháp điều trị hiệu quả, chúng ta có thể xóa sổ căn bệnh này. Đảo ngược tiểu đường type 2 một cách *hoàn toàn* tự nhiên, không mất phí và không cần phẫu thuật. Quan trọng không kém, giờ đây chúng ta cũng có thể ngăn ngừa nó.

Thành phố Đại Khánh thuộc tỉnh Hắc Long Giang ở phía bắc Trung Quốc đã nổi lên với danh tiếng là khu vực với mỏ dầu có năng suất cao nhất và là một trong những thành phố giàu có nhất Trung Quốc. Nhưng khi sự chú trọng chuyển sang năng lượng sạch, Đại Khánh ngày càng nổi tiếng khắp toàn cầu vì một lý do hoàn toàn khác: khả năng *phòng ngừa* tiểu đường type 2.

Vào năm 1986, Tổ chức Y tế Thế giới đã tài trợ cho Nghiên cứu Kết quả Phòng ngừa Tiểu đường ở Đại Khánh, Trung Quốc,[17] một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên gồm 577 người Trung Quốc trưởng thành với tình trạng tiền tiểu đường. Sự can thiệp chủ yếu vào chế độ ăn, tăng thêm rau củ và giảm tiêu thụ rượu bia với đường. Các nhà tư vấn cũng khuyến khích những biện pháp về lối sống, bao gồm vận động thể chất nhiều hơn.

Việc can thiệp tích cực trong sáu năm đã làm giảm 43% tỷ lệ mắc tiểu đường và lợi ích này đã được duy trì hơn 20 năm. Sự khởi phát tiểu đường type 2 đã bị trì hoãn trung bình 3,6 năm. Tỷ lệ tử vong do tim mạch giảm từ 20% xuống chỉ còn 1%. Giáo sư Nicholas Wareham ở Đại học Cambridge đã nhận xét rằng nghiên cứu này là "sự đột phá thực sự, cho thấy rằng sự can thiệp vào lối sống có thể làm giảm nguy cơ gặp phải những hậu quả tim mạch dài hạn của tiểu đường".[18]

Nhiều nghiên cứu về can thiệp vào lối sống tương tự như ở nghiên

cứu Đại Khánh cũng đã cho thấy lợi ích y hệt. Mặc dù sự can thiệp có khác biệt tùy theo nghiên cứu, phần lớn vẫn tập trung vào việc giảm cân. Ở Mỹ, Chương trình phòng ngừa tiểu đường đã làm giảm 58% tỷ lệ mắc tiểu đường type 2[19] và duy trì lợi ích trong 10 năm.[20] Chương trình phòng ngừa tiểu đường của Ấn Độ làm giảm gần 30% tỷ lệ mắc tiểu đường type 2.[21] Nghiên cứu phòng ngừa tiểu đường của Phần Lan ghi nhận mức giảm 58%.[22] Một thử nghiệm ở Nhật Bản đã làm giảm 67% sự tiến triển của bệnh.[23]

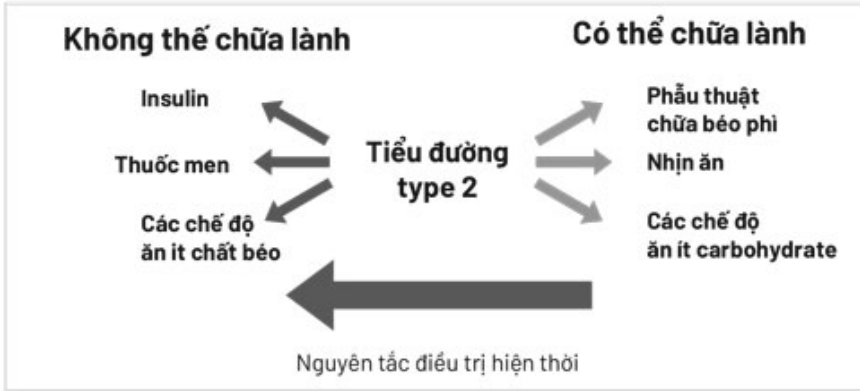
Tất cả những thử nghiệm thành công này đều có chung một yếu tố quan trọng. Chúng đều sử dụng những can thiệp vào lối sống chứ *không phải thuốc men*. Vì vậy, tiểu đường type 2 không chỉ là một căn bệnh có thể điều trị mà còn là một căn bệnh có thể phòng ngừa.

ĐẢO NGƯỢC VÀ PHÒNG NGỪA TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2 MỘT CÁCH TỰ NHIÊN: CAN ĐẢM BƯỚC VÀO CHÂN TRỜI MỚI

BÉO PHÌ, gan nhiễm mỡ, hội chứng chuyển hóa và tiểu đường type 2 là những phiên bản thế kỷ 21 của dịch hạch, căn bệnh đã giết chết khoảng 50 triệu người ở châu Á, châu Âu và châu Phi trong suốt thế kỷ 14. Mặc dù đã có những tiến bộ trong công nghệ vi tính, kỹ thuật di truyền và sinh học phân tử nhưng vấn đề chỉ ngày một tệ hơn và giờ đây đã bao phủ toàn bộ thế giới, vươn đến mọi giới hạn về di truyền. Đã đến lúc ngừng giả vờ như thể tiểu đường type 2 là một bệnh mạn tính, tiến triển nặng dần và đã đến lúc ngừng điều trị nó theo lối cũ. Rõ ràng tiểu đường type 2 là một căn bệnh về dinh dưỡng và lối sống. Việc giả vờ nó là một thứ gì khác hoàn toàn chỉ là sự tự lừa dối.

Nhưng đây mới là thứ quan trọng. *Một căn bệnh về dinh dưỡng cần được điều trị bằng chế độ ăn.* Và sự tăng cân rõ ràng có một vai trò nổi bật trong sự hình thành tiểu đường type 2, giảm cân hẳn phải đóng một vai trò lớn không kém trong việc đảo ngược bệnh. Chúng ta biết rằng phẫu thuật chữa béo phì, các chế độ ăn ít bột đường và nhịn ăn là những liệu pháp trứ danh dành cho tiểu đường type 2, và chúng đã được chứng minh là có thể chữa bệnh. Chúng ta cũng biết rằng insulin, thuốc uống hạ chỉ số đường huyết và các chế độ ăn ít chất béo có thể làm giảm đường huyết nhưng không thể chữa khỏi tiểu đường type 2.

Biểu đồ 15.4. Căn bệnh về dinh dưỡng, điều trị bằng dinh dưỡng



Các phương pháp điều trị có khả năng chữa khỏi căn bệnh này đều có chung một đặc điểm. Chúng làm giảm insulin. Do tiểu đường type 2 là một căn bệnh của sự gia tăng insulin trong máu, việc những liệu pháp này có lợi là hoàn toàn hợp lý. Và toàn bộ các phương pháp điều trị *không thể* chữa khỏi tiểu đường type 2 có điểm gì chung? Chúng làm tăng insulin. Và trên thực tế, sử dụng các phương pháp điều trị này sẽ khiến tình trạng tiểu đường *tệ đi* theo thời gian.

Một lần nữa, hãy đặt hai sự thật không thể chối cãi cạnh nhau:

> Sự thật #1: Tiểu đường type 2 là một căn bệnh có thể đảo ngược.
>
> Sự thật #2: Gần như mọi bệnh nhân được điều trị theo cách thông thường đều có kết quả tệ đi.

Thật không may, chỉ có một kết luận duy nhất. Phương pháp điều trị thông thường được khuyến cáo bởi gần như mọi bác sĩ trên thế giới không hề đúng. Đây là một tin tức tuyệt vời! Tại sao? Bởi vì nó có nghĩa rằng chúng ta có thể thay đổi tiến triển của bệnh. Nó có nghĩa rằng cánh cửa dẫn đến một thế giới không có tiểu đường vừa mới mở ra.

Chúng ta có thể phòng ngừa và chữa lành hoàn toàn không chỉ tiểu đường type 2 mà còn cả toàn bộ hội chứng chuyển hóa chỉ bằng kiến thức. Không phải với phát kiến mới nhất và vĩ đại nhất, mà là thứ đã được thử nghiệm và kiểm chứng. Sự thay đổi vào lối sống cổ xưa nhất mà con người từng biết đến: một chế độ ăn LCHF và nhịn ăn gián đoạn. Một thế giới không có xiềng xích của tiểu đường type 2 đang đợi chúng ta. Giống như một giấc mộng đang chờ được mơ đến, một phương thuốc chữa lành bệnh đang vẫy

gọi. Chúng ta chỉ cần thực hiện những bước đi can đảm đầu tiên. Hành trình hướng đến sức khỏe tốt hơn, không còn béo phì và tiểu đường type 2, giờ đây có thể bắt đầu.

ALBERTO

Alberto, 70 tuổi, có tiền sử tiểu đường type 2 trong 17 năm và đã sử dụng insulin với liều lượng ngày càng tăng được gần 10 năm trong khoảng thời gian đó. Mức A1C của ông là 7,7% và phải sử dụng 160 đơn vị insulin mỗi ngày, cùng với sitagliptin. Alberto cũng có tiền sử bệnh thận mạn tính, cao huyết áp và ngưng thở khi ngủ.

Khi tham gia chương trình IDM, Alberto bắt đầu thực hiện một chế độ ăn LCHF với chu kỳ nhịn ăn từ 24 đến 42 tiếng, 5 ngày mỗi tuần. Trong vòng một tháng, ông đã hoàn toàn ngừng sử dụng toàn bộ các loại thuốc, kể cả insulin. Đường huyết của ông tốt hơn bao giờ hết và mức A1C của ông là 7,3%. Chỉ sau ba tháng tham gia chương trình, Alberto đã giảm được gần 11 kg và đang trong quá trình lấy lại sức khỏe của mình.

LANA

Lana mới chỉ 18 tuổi khi cô được chẩn đoán mắc tiểu đường type 2. Trong 13 năm, cô đã uống các loại thuốc hạ đường huyết. Cô đã bắt đầu sử dụng cả insulin khi mang thai năm 31 tuổi. Ngay cả sau thai kỳ, mức A1C của cô vẫn là 7,2% và bác sĩ tiếp tục cho cô sử dụng 82 đơn vị insulin mỗi ngày cùng metformin.

Khi Lana tham gia chương trình IDM, cô bắt đầu với việc nhịn ăn 7 ngày. Tới cuối tuần đầu tiên đó, mức đường huyết của cô đã trở lại bình thường và cô đã có thể ngừng sử dụng toàn bộ các loại thuốc; kể từ đó đến nay cô vẫn chưa phải sử dụng lại chúng thêm lần nào nữa. Sau đó cô tiến hành nhịn ăn định kỳ trong 42 tiếng, từ hai đến ba lần mỗi tuần. Sau một năm tham gia chương trình, Lana đã giảm được gần 25 kg, thu gọn 33 cm vòng eo và mức A1C của cô đã giảm xuống còn 6,1%.

Lời cuối

BẤT KỂ tiêu đề của cuốn sách này và nội dung chuyên sâu của nó về tiểu đường type 2, bạn có thể thấy ngạc nhiên khi biết rằng tôi không thực sự coi đây là một cuốn sách về tiểu đường. "Cái gì cơ?" Tôi có thể nghe thấy tiếng bạn phản đối. "Gần như mọi từ ngữ trong cuốn sách này đều thảo luận về tiểu đường!" Không phải vậy đâu, bạn tôi ơi, cuốn sách này thực ra nói về *hy vọng*.

Tôi hy vọng rằng chúng ta có thể xóa sổ tiểu đường type 2 chỉ trong một thế hệ. Tôi hy vọng chúng ta có thể xóa sạch tất cả các bệnh liên quan đến hội chứng chuyển hóa. Tôi cũng hy vọng chúng ta có thể phục hồi tất cả những thiệt hại liên quan đến căn bệnh này, cả về mặt tiền bạc lẫn con người. Và cuối cùng, tôi hy vọng chúng ta có thể đạt được những mục tiêu này mà không cần đến thuốc và phẫu thuật, chỉ cần vận dụng kiến thức.

HÀNH TRÌNH TIẾN TỚI HY VỌNG CỦA TÔI BẮT ĐẦU NHƯ THẾ NÀO

VỀ MẶT NÀO ĐÓ, cuốn sách này song hành với hành trình của tôi. Tôi theo học trường y khoa tại Đại học Toronto ngay khi bước sang tuổi 19. Sau khi tốt nghiệp, tôi được đào tạo chính quy về nội khoa và dành hai năm sau đó để hoàn thành khóa đào tạo chuyên khoa bệnh thận tại Trung tâm y tế Cedars-Sinai ở Los Angeles. Kể từ năm 2001, tôi đã hành nghề chuyên khoa thận lâm sàng ở Toronto, và đến giờ tôi đã dành hơn nửa cuộc đời mình để nghiên cứu y học. Trong toàn bộ sự nghiệp học hành của mình, tôi gần như không được đào tạo gì về dinh dưỡng, và dĩ nhiên, tôi không coi đó là lĩnh vực chuyên môn của mình.

Với tư cách là một chuyên gia về thận, tôi biết rằng tiểu đường type 2, cho tới thời điểm hiện tại, là nguyên nhân hàng đầu của bệnh thận. Tôi đã chứng kiến rất nhiều bệnh nhân mắc căn bệnh này ở dạng nhẹ và điều trị cho họ theo đúng như những gì tôi đã được dạy, giống như vô số bác sĩ khác. Tôi kê các loại thuốc để giữ

đường huyết của họ ở mức thấp. Khi nó không hiệu quả thì tôi kê insulin. Khi điều đó cũng không hiệu quả thì tôi tiếp tục gia tăng liều lượng. Mọi trường y khoa và các hiệp hội y tế đã và đang dạy cho học viên của họ rằng việc kiểm soát đường huyết chặt chẽ là mấu chốt cho việc kiểm soát tiểu đường type 2.

Sau khi điều trị cho hàng nghìn bệnh nhân trong nhiều thập kỷ, tôi dần nhận ra rằng không loại thuốc nào trong số các loại thuốc tiểu đường thực sự tạo ra bất kỳ sự khác biệt nào cho sức khỏe của bệnh nhân. Dĩ nhiên nhiều trường y *nói rằng* các loại thuốc này cải thiện sức khỏe của bệnh nhân, nhưng chúng ta không thể nhận thấy bất kỳ lợi ích nào. Dù cho bệnh nhân có uống thuốc hay không, họ vẫn tiến triển tới các dạng bệnh ngày càng trầm trọng hơn. Thận của họ bị suy kiệt. Họ bị đau tim, đột quỵ hay mù lòa, và thậm chí có thể cần phải cắt cụt chi.

Một khi thận của họ suy kiệt, tôi sẽ bắt đầu chạy thận cho họ. Tôi đã chứng kiến nhiều ca nhiễm trùng bàn chân do tiểu đường, loét, đau tim và đột quỵ do tiểu đường tới mức không đếm nổi. Mặc dù có thể đem đến sự khác biệt về mặt số liệu, nhưng các loại thuốc mà tôi kê không đem lại một sự khác biệt thực sự về mặt lâm sàng. Tôi nghi ngờ rằng chúng ta chỉ *cho rằng* các loại thuốc này đem lại sự khác biệt bởi vì chúng ta được *bảo rằng* chúng tạo ra sự khác biệt.

Các bằng chứng lâm sàng cuối cùng cũng đã bắt kịp với trải nghiệm thực tế vào năm 2008. Trong năm đó, kết quả của các nghiên cứu ngẫu nhiên mang tính nền tảng như ACCORD và ADVANCE đã được công bố, không lâu sau đó là các nghiên cứu ORIGIN và VADT. Các nghiên cứu này đã xác nhận hoàn hảo trải nghiệm của tôi khi điều trị cho bệnh nhân và chứng minh được kết luận rằng việc sử dụng các loại thuốc hạ đường huyết cho tiểu đường type 2 là vô ích.

Các bác sĩ như tôi chắc chắn đã kê rất nhiều loại thuốc nhưng các loại thuốc này không đem lại sự bảo vệ khỏi bệnh tim, đột quỵ, tử vong, bệnh về mắt hay bệnh thận. Thậm chí, insulin dường như còn khiến tình hình trở nên tệ đi chứ không hề tốt lên. Giờ đây điều đó là một thực tế đã được chứng minh. Nguyên lý cốt lõi của việc điều trị tiểu đường type 2 được giảng dạy ở mọi trường y khoa trên thế giới đã bị bác bỏ.

Toàn bộ mô hình điều trị tiểu đường type 2 cần phải thay đổi. Chúng ta phải sử dụng kiến thức mà khó khăn lắm mới nhận được này để đi đến hiểu biết mới mẻ, hoàn chỉnh hơn. Tuy nhiên,

những gì xảy ra tiếp theo thật không may, dù cho nó hoàn toàn có thể được dự đoán từ trước. Thay vì xây dựng những mô hình mới về sự kháng insulin, thứ có thể dẫn đến những phương pháp điều trị hiệu quả hơn, chúng ta lại bám víu lấy những mô hình cũ kỹ đã thất bại, vì lờ đi sự thật phiền phức bao giờ cũng dễ hơn là đối mặt với nó. Vì vậy chúng ta tiếp tục đưa cho bệnh nhân các loại thuốc như trước, sử dụng các phương pháp điều trị như trước và nhận được những kết quả tệ hại như trước. Lối suy nghĩ như cũ, kết quả cũng như cũ. Albert Einstein có lẽ sẽ nói rằng điều này thật điên rồ. Bệnh nhân tiếp tục mắc bệnh và chết đi.

Phá vỡ mô hình là một việc rất khó khăn. Chúng ta quá chú ý đến việc điều trị mức đường huyết cao mà quên mất việc điều trị bệnh tiểu đường. Nếu như giảm cân là mấu chốt cho việc đảo ngược bệnh tiểu đường, vậy thì làm sao các loại thuốc như insulin, thứ gây tăng cân, có thể đem lại lợi ích? Chúng ta không hề nghiêm túc trong việc tìm kiếm lời giải thích. Thực tế quả là rắc rối, vì vậy sẽ dễ dàng hơn cho các bác sĩ và các nhà nghiên cứu khi sống trong thế giới giả tạo, nơi các loại thuốc này được coi là liệu pháp đúng đắn cho bệnh tiểu đường.

NHỮNG MÔ HÌNH MỚI DÀNH CHO BÉO PHÌ

TRONG KHI các nhà nghiên cứu tiểu đường có thể đã không tìm kiếm những giải pháp thay thế, các mô hình mới đã được hình thành trong lĩnh vực y học về béo phì. Các nghiên cứu thú vị đã được công bố về độ hiệu quả và những nguy hiểm của các chế độ ăn ít carbohydrate. Vào cuối những năm 1990, các chế độ ăn ít carbohydrate kiểu Atkins đã đột ngột trở nên phổ biến. Các chuyên gia y tế như tôi và hầu hết các bác sĩ khác đều đã kinh ngạc, quả quyết rằng các chế độ ăn giàu chất béo kiểu Atkins này sẽ gây ra bệnh tim. Nhiều thử nghiệm đã được thực hiện vào đầu những năm 2000 để chứng minh luận điểm này.

Và rồi một chuyện tức cười đã xảy ra: không hề có kết quả xấu nào. Những tiên đoán rằng chế độ ăn giàu chất béo sẽ gây ra mức cholesterol cao và làm nghẽn động mạch đều đã sai. Thực tế, điều ngược lại mới đúng. Bệnh nhân không chỉ giảm cân mà còn cải thiện được khả năng trao đổi chất, tức là cải thiện được mức cholesterol. Hết thử nghiệm này đến thử nghiệm khác đã cho thấy rằng các chế độ ăn ít carbohydrate, giàu chất béo này an toàn và hiệu quả. Một vài năm sau, vào năm 2006, thử nghiệm ngẫu nhiên có quy mô lớn nhất về việc ăn uống mang tên Hành động vì sức khỏe của phụ nữ đã chứng minh một cách rõ rệt rằng các chế độ ăn ít chất béo không hề ngăn chặn bệnh tim, đột quỵ hay ung

thư. Tệ hơn nữa, việc giới hạn ca-lo không hề gây giảm cân hay giảm tiểu đường type 2. Toàn bộ nền tảng của lời khuyên về dinh dưỡng hiện đại đã hoàn toàn bị sụp đổ.

Toàn bộ mô hình điều trị béo phì cần phải thay đổi. Tuy nhiên, một lần nữa, các bác sĩ trên khắp thế giới tiếp tục hành nghề như thể không có gì thay đổi. Chúng ta bấu víu vào các mô hình cũ kỹ, thất bại như thể đó là chiếc phao cứu sinh. Chúng ta tiếp tục rao giảng về chế độ ăn ít chất béo, tiếp tục khuyên mọi người nên "Ăn ít đi và vận động nhiều hơn", và tiếp tục nhận được những kết quả tệ hại như cũ: bệnh nhân tiếp tục bị béo phì và đau yếu. Lối suy nghĩ như cũ, kết quả cũng như cũ. Đúng vậy, thật điên rồ.

Không hài lòng với hai nghịch lý sâu sắc này, tôi bắt đầu tìm kiếm câu trả lời từ nguyên nhân gốc rễ. Tôi không giả định về thứ gây ra béo phì hay tiểu đường type 2. Đó là bước quan trọng nhất. Việc thoát khỏi tất cả những giả định cũ kỹ cho phép tôi nhận ra những sự thật nhất định, vốn được ẩn giấu ngay trước mắt, trở nên rõ ràng ra sao.

ĐI TÌM CÂU TRẢ LỜI:

LUÔN BẮT ĐẦU VỚI CÂU HỎI "TẠI SAO"

TÔI LUÔN BỊ HẤP DẪN bởi những câu hỏi về nhân quả. Tôi muốn hiểu được cơ chế của bệnh, lời đáp cho câu hỏi "tại sao". Béo phì cũng không ngoại lệ. "Tại sao người ta béo?" Tôi thắc mắc. Câu hỏi này thực sự quan trọng, bởi vì nếu không hiểu được lý do người ta béo, tôi sẽ không thể hiểu cách để điều trị bệnh hiệu quả.

Trước đây, tôi chưa bao giờ thực sự cân nhắc câu hỏi quan trọng này và hóa ra, hầu như cũng chẳng có ai làm như vậy. Chúng ta đều cho rằng mình đã biết câu trả lời. Quá nhiều ca-lo gây ra béo phì. Nếu điều đó là đúng, giảm ca-lo ắt sẽ gây giảm cân. *Tuy nhiên lại không phải như vậy*. Tỷ lệ thất bại của các chế độ ăn giảm ca-lo rất cao. Công cuộc tìm kiếm nguyên nhân cơ bản thực sự của tôi cuối cùng đã dẫn đến nhận thức rằng sự mất cân bằng nội tiết, chủ yếu là insulin, là chìa khóa dẫn đến béo phì. Tôi đã nói chi tiết về quá trình này trong cuốn sách đầu tiên của mình có tên *The Obesity Code*.

Những câu trả lời này chỉ đưa tôi đến một nghịch lý khác. Nếu quá nhiều insulin gây béo phì, vậy thì tại sao tôi, một bác sĩ, lại kê insulin cho các bệnh nhân tiểu đường type 2 bị thừa cân? Điều đó chỉ khiến mọi chuyện trở nên tệ hơn. Insulin là *vấn đề* chứ không

phải là câu trả lời.

Thú vị thay, bệnh nhân của tôi vốn đã biết điều đó. Họ sẽ nói rằng: "Thưa bác sĩ, ông luôn bảo tôi nên giảm cân nhưng giờ ông lại cấp cho tôi insulin, thứ khiến tôi tăng thêm gần 23 kg. Điều đó thì tốt ở chỗ nào chứ?" Câu trả lời là điều đó không hề tốt, nó thật lố bịch.

Câu hỏi tiếp theo là: "Tại sao tiểu đường type 2 lại xuất hiện?" Mọi người đều đồng ý rằng kháng insulin tăng cao gây ra mức đường huyết cao, một dấu hiệu của tiểu đường type 2. Nhưng điều gì làm tăng kháng insulin? Đây là câu hỏi tôi thực sự cần phải trả lời.

Điều quan trọng là phải hiểu về béo phì. Quá nhiều insulin gây ra béo phì, vậy nên sẽ hợp lý khi quá nhiều insulin cũng có thể gây ra kháng insulin và tiểu đường type 2. Việc béo phì và tiểu đường type 2 là biểu hiện của cùng một căn bệnh, có thể giải thích một cách hoàn hảo cho việc tại sao hai căn bệnh này lại có sự liên quan chặt chẽ đến vậy.

Một trong những câu nói nổi tiếng mà tôi rất thích: "Khi bạn đã loại bỏ những gì không thể thì những thứ còn lại, dù vô lý đến đâu, hẳn phải là sự thật." Nếu vấn đề là quá nhiều insulin, vậy câu trả lời thật là đơn giản: Hãy giảm insulin. Nhưng làm cách nào? Bấy giờ không có loại thuốc nào làm được điều đó một cách hiệu quả. Giải pháp là trở về sự cơ bản. Một căn bệnh về dinh dưỡng cần một giải pháp dinh dưỡng thay vì thuốc men. Do các loại carbohydrate tinh chế kích thích insulin nhiều nhất và chất béo kích thích insulin ít nhất, giải pháp hiển nhiên là thực hiện một chế độ ăn ít carbohydrate, nhiều chất béo.

LAN TRUYỀN THÔNG ĐIỆP KIỂM SOÁT TÍCH CỰC CHẾ ĐỘ ĂN

NĂM 2011, tôi thành lập chương trình Kiểm soát tích cực chế độ ăn ở Scarborough, Ontario, cùng với Megan Ramos, một nhà nghiên cứu y khoa từ lâu đã quan tâm đến chính vấn đề này. Cùng nhau, chúng tôi đã tư vấn cho các bệnh nhân, trong đó có nhiều người mắc tiểu đường type 2, về cách thực hiện một chế độ ăn ít carbohydrate, nhiều chất béo. Tôi tin và hy vọng rằng họ sẽ cải thiện được sức khỏe.

Kết quả là một thảm họa. Không ai giảm cân. Không ai trở nên khỏe mạnh hơn. Đánh giá về nhật ký ăn uống của bệnh nhân của tôi đã tiết lộ rằng họ ăn rất nhiều bánh mì, mì và cơm. Họ đã hiểu lầm rằng các loại thực phẩm này là một phần của chế độ ăn ít carbohydrate. Do đã tuân thủ một chế độ ăn ít chất béo trong

phần lớn cuộc đời, chế độ này hoàn toàn xa lạ đối với họ và họ không biết nên ăn thứ gì. Tôi cần phải tìm ra một giải pháp đơn giản hơn.

Ngày nọ, một người bạn bảo tôi về "những lần thanh lọc cơ thể" mà cô thực hiện và tôi lập tức tỏ ra chán nản. Như hầu hết mọi người, phản ứng trước tiên của tôi là cho rằng việc nhịn ăn không bao giờ có hiệu quả. Tuy nhiên, thực ra thì, việc nhịn ăn có gì sai chứ? Tôi cảm thấy đủ hứng thú để bắt đầu nghiên cứu các tài liệu y học, phần lớn trong đó có tuổi đời hàng thập kỷ. Càng hiểu thêm về sinh lý học, tôi càng nhận ra rằng chẳng có lý do gì để không sử dụng việc nhịn ăn như một liệu pháp can thiệp. Suy cho cùng, nó là giải pháp lâu đời và, có lẽ, cũng là đơn giản nhất. Tôi bắt đầu hướng dẫn các bệnh nhân về chế độ và phương pháp nhịn ăn. Lần này, kết quả hoàn toàn khác biệt.

Một số thành công gần như không thể tin nổi. Nhiều bệnh nhân đã sử dụng insulin liều cao suốt hàng thập kỷ đã có thể ngừng sử dụng toàn bộ chỗ thuốc của họ chỉ trong vòng vài tuần. Bệnh nhân của tôi đã giảm được rất nhiều cân và duy trì được nó. Thú vị thay, nhiều người cho biết rằng việc tuân thủ chương trình này dễ dàng hơn họ nghĩ rất nhiều. Họ cho rằng cơn đói sẽ tăng cao dữ dội tới mức không thể tưởng nổi nhưng điều ngược lại mới đúng. Khi tiếp tục nhịn ăn, cơn đói và sự thèm ăn của họ thường tan đi như sương sớm. Một số cho rằng dạ dày của mình đã bị teo nhỏ. Người bệnh tưởng rằng việc nhịn ăn sẽ khiến họ bị yếu đi và không thể tập trung nhưng điều ngược lại mới đúng. Những người phụ nữ, từng không đủ sức để bước qua cửa, giờ có thể chạy như bay, đến mức khiến chồng của họ theo không kịp nữa.

Khi mọi thứ dần dần được định hình, tôi bắt đầu giảng dạy cho cả bệnh nhân lẫn các bác sĩ ở quanh Toronto. Tôi đã đăng bài giảng gồm sáu phần của mình có tên "Nguyên nhân của béo phì" trên Youtube[1]và bắt đầu viết blog về "Kiểm soát tích cực chế độ ăn"[2] để chia sẻ những phát hiện của mình với công chúng. Một tối nọ, tôi giảng bài cho một nhóm chuyên gia về béo phì. Sau bài giảng đầu tiên, họ đã rất quan tâm đến những mô hình mới nên tôi đưa ra bài giảng thứ hai. Một trong những bác sĩ đó sau này đã liên lạc với Rob Sanders của nhà xuất bản Greystone Books, người đã đề nghị tôi viết một cuốn sách về béo phì và tiểu đường type 2. Rob đã hỗ trợ tôi rất nhiều ngay từ lúc đầu và tôi rất biết ơn điều đó.

Có quá nhiều tài liệu cần thiết cho một cuốn sách. Để có thể đề cập đúng những quan niệm sai lầm về béo phì và tiểu đường type 2, đồng thời thiết lập nền tảng cho phương pháp điều trị, cuốn sách

phải có đến 800 trang, một con số quả thực là đáng sợ. Giải pháp tự nhiên là chia tài liệu này thành hai cuốn sách. *The Obesity Code*, được xuất bản năm 2016, đã đặt nền móng cho những hiểu biết sâu sắc hơn về tiểu đường type 2 trong cuốn sách này. Cùng nhau, chúng cho phép độc giả ngăn ngừa và đẩy lùi tiểu đường type 2 theo cách tự nhiên.

Mỗi ngày, tôi lại được chứng kiến tình trạng tiểu đường type 2 đảo ngược, người bệnh giảm được cân và trở nên khỏe mạnh hơn. Đây chính là lý do khiến tôi trở thành bác sĩ! Tôi muốn giúp mọi người lấy lại sức khỏe và mang đến hy vọng có thể thực sự đánh bại béo phì và tiểu đường type 2 theo cách hoàn toàn tự nhiên. Điều đó thật hoàn hảo, bởi chính con người cũng không muốn mắc bệnh hay phải uống thuốc. Đây là một chiến thắng kép.

HY VỌNG CHO TƯƠNG LAI

TIỂU ĐƯỜNG TYPE 2 hiện là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến mù lòa, suy thận, cắt cụt chi, đau tim, đột quỵ và ung thư, nhưng đó không nhất thiết phải là tương lai của chúng ta. Các trang sách *The Obesity Code* và *The Diabetes Code* mang đến những kiến thức để ngăn ngừa và đẩy lùi tiểu đường type 2. Đây không phải kết thúc mà là sự bắt đầu. Hy vọng mới đang đến nơi chân trời bình minh ló dạng.

Phụ lục

Hai bản kế hoạch ăn uống mẫu cho cả tuần

MỖI BẢN KẾ HOẠCH ăn uống, được thiết kế bởi đồng nghiệp của tôi, Megan Ramos tại chương trình Kiểm soát tích cực chế độ ăn (www.IDMprogram.com), bao gồm ba lần nhịn ăn từ 30 đến 36 tiếng được thực hiện trong ba ngày xen kẽ nhau mỗi tuần. Trong quá trình nhịn, bạn không được ăn một bữa nào. Bạn có thể uống các loại nước dành cho việc nhịn ăn như nước trắng, trà xanh, trà thảo mộc và cà phê trong khoảng thời gian này.

Ở mẫu 1, nếu bạn bắt đầu nhịn ăn 36 tiếng sau bữa tối (7:30 pm) vào Chủ Nhật, bạn sẽ không được ăn gì cho đến bữa sáng vào Thứ Ba (7:30 am). Nói cách khác, bạn sẽ không được ăn sáng, ăn trưa, ăn tối hay ăn vặt trong ngày nhịn ăn. Trong những ngày không phải nhịn, bạn có thể ăn bữa chính và ăn vặt như bình thường.

Ở mẫu 2, nếu bạn bắt đầu nhịn ăn 30 tiếng sau bữa trưa (12:30 pm) vào ngày Chủ Nhật, bạn sẽ không được ăn gì cho đến bữa tối (6:30 pm) vào Thứ Hai. Một lần nữa, bạn sẽ không được ăn bất kỳ loại thực phẩm nào trong khi nhịn nhưng bạn nên cấp đủ nước bằng cách uống các loại nước dành cho việc nhịn ăn. Lịch trình này kết hợp các chu kỳ nhịn ăn ngắn hạn hơn, với lợi thế là được ăn ít nhất một bữa mỗi ngày. Nếu bạn đang uống các loại thuốc cần được sử dụng kèm với thực phẩm, lịch trình này có thể hữu ích.

Các bản kế hoạch ăn uống dưới đây cung cấp hai lịch trình cho các chế độ nhịn ăn 30 và 36 tiếng, được hỗ trợ bởi một chế độ ăn LCHF. Hãy nhớ thảo luận với bác sĩ trước khi bắt đầu chế độ này hay bất kỳ chế độ nào khác. Nước có ga hay nước trắng, trà xanh hoặc trà thảo mộc là những thức uống tuyệt vời để ăn cùng với các

bữa ăn này.

MẪU 1:

KẾ HOẠCH ĂN UỐNG CHO CHU KỲ NHỊN ĂN 36 TIẾNG

BỮA ĂN	Chủ nhật	Thứ Hai	Thứ Ba
Bữa sáng	Trứng đúc kiểu frittata cỡ nhỏ	NHỊN ĂN	Trứng rán xúc xích kiểu phương Tây
Bữa trưa	Salad rau arugula và giăm bông prosciutto	NHỊN ĂN	Đùi gà bọc ba chỉ hun khói ăn kèm với cần tây và cà rốt xắt lát
Bữa tối	Gà chiên bọc bột hạnh nhân và bì lợn	NHỊN ĂN	Thịt bò xào

Thứ Tư	Thứ Năm	Thứ Sáu	Thứ Bảy
NHỊN ĂN	Ba chỉ hun khói, trứng chưng và quả bơ	NHỊN ĂN	Bánh pancake từ bột dừa ăn kèm kem tươi và quả mọng
NHỊN ĂN	Ớt chuông nhồi thịt gà	NHỊN ĂN	Salad rau arugula và lê cùng hạt thông
NHỊN ĂN	Tôm xiên nướng kiểu BBQ	NHỊN ĂN	Bánh kẹp làm từ bột hạnh nhân ăn với thịt lợn hầm

MẪU 2:

KẾ HOẠCH ĂN UỐNG CHO CHU KỲ NHỊN ĂN 30 TIẾNG

BỮA ĂN	Chủ nhật	Thứ Hai	Thứ Ba
Bữa sáng	Trứng chưng, cá hồi hun khói và quả bơ	NHỊN ĂN	Trứng luộc chín, bông cải trắng bào chiên và măng tây
Bữa trưa	Cánh gà tẩm bơ chanh và hạt tiêu, cần tây và cà rốt	NHỊN ĂN	Gà chiên bọc bì lợn với đậu xanh
Bữa tối	NHỊN ĂN	Cá hồi nướng với salad garden	NHỊN ĂN

Thứ Tư	Thứ Năm	Thứ Sáu	Thứ Bảy
NHỊN ĂN	Trứng rán cùng nhân nấm	NHỊN ĂN	Bánh pudding hạt chia
NHỊN ĂN	Steak kiểu fajitas	NHỊN ĂN	Salad cà chua, dưa chuột và quả bơ
Mì Ý làm từ bí ngòi ăn kèm sốt pesto làm từ quả bơ và rau xào	NHỊN ĂN	Gà xào gừng bọc xà lách ăn kèm cải chíp non	NHỊN ĂN

Chú thích

Lời nói đầu

1. Đối với phần còn lại của lời nói đầu, "tiểu đường" sẽ chỉ ngụ ý là "tiểu đường type 2".

2. Phinney S, Volek J. The art and science of low carbohydrate living: an expert guide to making the life-saving benefits of carbohydrate restriction sustainable and enjoyable. Miami: Beyond Obesity LLC, 2011; Bernstein R, Diabetes type II: Living a long, healthy life through blood sugar normalization, 1st ed. New Jersey: Prentice Hall Trade, 1990, plus subsequent publications.

3. Remote care promotes low carbohydrate diet adherence and glycemic control allowing medication reduction in type 2 diabetes – abstract. Virta Health blog. Available from: http:// blog.virtahealth. com/remote-care-promoteslow-carbohydrate-diet-adherence- and-glycemic-control-allowing-medicationreduction-in-type-2- diabetes-abstract/. Accessed 2017 Jun 20. Six months results are published here: McKenzie L et al. A novel intervention including individualized nutritional recommendations reduces hemoglobin A1C level, medication use, and weight in type 2 diabetes. JMIR Diabetes. 2017; 2(1): e5. doi:10.2196/diabetes.6981.

4. Hallberg S, Hamdy O. Before you spend $26,000 on weight-loss surgery, do this. New York Times. Available from: https://www. nytimes.com/2016/09/11/opinion/sunday/before-you-spend-26000-on-weight-loss-surgerydo-this.html?_r=0. Accessed on 2017 Jun 20; Advice on diabetes. New York Times. 2016 Sep 20. Available from: https:// www.nytimes.com/2016/09/21/opinion/advice-on-diabetes.html. Accessed on 2017 Jun 20.

Chương 1

1. Sanders LJ. From Thebes to Toronto and the 21st century: an

incredible journey. Diabetes Spectrum. 2002 Jan; 15(1): 56-60.

2. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos Univ Med J. 2013 Aug; 13(3): 368-370.

3. Karamanou M, et al. Apollinaire Bouchardat (1806–1886): founder of modern Diabetology. Hormones. 2014 Apr-Jun; 13(2): 296-300.

4. Mazur A. Why were "starvation diets" promoted for diabetes in the pre-insulin period? Nutr J. 2011; 10(1): 23. doi: 10.1186/1475-2891-10-23. Accessed 2017 Jun 6.

5. Franz, MJ. The history of diabetes nutrition therapy. Diabetes Voice. 2004 Dec; 49: 30-33.

6. Joslin EP. The treatment of diabetes mellitus. Can Med Assoc J.1916 Aug; 6(8): 673-684.

7. Bliss M. The Discovery of Insulin. 2015 Aug 19. Historica Canada. Available from: http:// www.thecanadianencyclopedia.ca/en/article/the-discovery-of-insulin/. Accessed 2017 Jun 6.

8. Furdell EL. Fatal thirst: diabetes in Britain until insulin. Boston: Brill; 2009. p. 147.

9. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin- sensitive and insulin-insensitive types. Lancet. 1936; 1: 127-130.

10. Joslin EP. The unknown diabetic. Postgraduate Medicine. 1948; 4(4): 302-306.

11. US Dept of Health and Human Services and US Dept of Agriculture. Executive summary. 2015–2020 Dietary guidelines for Americans. Available from: http://health.gov/ dietaryguidelines/2015/ guidelines/executive-summary/. Accessed 2017 Jun 6.

12. Siri-Tarino PW, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2010; 91(3): 535-546, doi: 10.3945/ ajcn.2009.27725. Accessed 2017 Jun 6.; Mente A, et al. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern

Med. 2009; 169(7):659-669.

13. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of overweight, obesity, and extreme obesity among adults: United States, trends 1960-1962 through 2007-2008. 2011 Jun 6. Available from: http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/ obesity_adult_07_08/ obesity_adult_07_08.htm. Accessed 2015 Apr 26. Used with permission.

14. World Health Organization. Global report on diabetes. 2016. Available from: http://apps.who.int/iris/

bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf. Accessed 2017 Jun 6.

15. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. J Pediatr. 2005; 146(5): 693–700. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.042. Accessed 2017 Jun 6.

16. Centers for Disease Control and Prevention. Number (in Millions) of Civilian, Non-Institutionalized Persons with Diagnosed Diabetes, United States, 1980-2014. Available from: https://www.cdc.gov/ diabetes/statistics/prev/national/ figpersons.htm. Accessed 2017 Jun 6. Used with permission.

17. Tabish SA. Is diabetes becoming the biggest epidemic of the twenty- first century? Int J Health Sci. 2007; 1(2): 5-8.

18. Xu Y, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. JAMA. 2013; 310(9): 948-958.

19. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, 7th edition. 2015. p. 14. Available from: www.idf.org/diabetesatlas. Accessed 2017 Jan 15.

20. Menke A, et al. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988–2012. JAMA. 2015; 314(10): 1021-1029.

21. Polonsky KS. The past 200 years in diabetes. N Engl J Med 2012; 367(14): 1332-1340.

Chương 2

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in

diabetes – 2016. Diabetes Care. 2016; 39(Suppl. 1): S13-S22.

2. Zhang X, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. Diabetes Care. 2010; 33(7): 1665-1673.

3. Van Bell TL, et al. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. Phys Rev 2011; 91(1): 79-118.

4. Joslin's diabetes mellitus, 14th edition. Boston: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 399.

5. Type 1 diabetes. New York Times. 2014 July 21. Available from: http://www.nytimes.com/health/guides/disease/type-1-diabetes/ complications.html. Accessed 2017 Jun 6.

6. Rosenbloom AL, et al. Type 2 diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2009; 10(Suppl. 12): 17-32.

7. Haines L, et al. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the U.K. Diabetes Care. 2007; 30(5): 1097-1101.

8. Grinstein G, et al. Presentation and 5-year follow-up of type 2 diabetes mellitus in African-American and Caribbean-Hispanic adolescents. Horm Res 2003; 60(3): 121-126.

9. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. J Pediatr. 2005; 146(5): 693-700. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.042. Accessed 2017 Jun 6.

Chương 3

1. U.S. Department of Health and Human Services. National Diabetes Fact Sheet, 2011. Available from: http://www.cdc.gov/diabetes/ pubs/pdf/ndfs_2011.pdf. Accessed 2017 Jun 6.

2. Fong DS, et al. Diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2004; 27(10): 2540-2553.

3. Keenan HA, et al. Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year medalist study. Diabetes Care. 2007; 30(8):1995-1997.

4. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diabetic kidney disease. 2016 Jul. Available from: http://www. niddk.nih.gov/health-information/health-topics/

kidney-disease/ kidney-disease-of-diabetes/Pages/facts.aspx. Accessed 2017 Jun 6.

5. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Adjusted prevalence rates of ESRD. Available from: http://www. niddk.nih.gov/healthinformation/health-statistics/ Pages/kidney- disease-statistics-united-states.aspx. Accessed 2017 Jun 6. Used with permission.

6. Adler AI, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int. 2003; 63(1): 225-232.

7. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Nerve damage (diabetic neuropathies). 2013 Nov. Available from: http://www.niddk.nih.gov/health-information/ health-topics/ Diabetes/diabetic-neuropathies-ner ve-damagediabetes/Pages/ diabetic-neuropathies-nerve-amage.aspx. Accessed 2017 Jun 6.

8. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clin Diabetes. 2008; 26(2): 77-82.

9. Boulton AJ, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005; 28(4): 956-962.

10. Maser RE, et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta- analysis. Diabetes Care. 2003; 26(6): 1895-1901.

11. Kannel WB, et al. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. JAMA. 1979; 241(19): 2035-2038.

12. American Heart Association. Cardiovascular disease & diabetes. 2015 Aug. Available from: http://www.heart.org/ HEARTORG / Conditions/More/Diabetes/WhyDiabetesMatters/ Cardiovascular- Disease-Diabetes_UCM_313865_Article.jsp/ #.WZYRWK3MxE4. Accessed 2017 Jun 6.

13. Gu K, et al. Diabetes and decline in heart disease mortality in U.S. adults. JAMA. 1999; 281(14): 1291-1297.

14. Beckman JA, et al. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. JAMA. 2002; 287(19): 2570-2581.

15. Air EL, Kissela BM. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. Diabetes Care. 2007; 30(12): 3131-3140.

16. Banerjee C, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. Stroke. 2012 May; 43(5): 1212-1217.

17. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care. 2003; 26(12): 3333-3341.

18. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. Available from: http://www.alz.org/facts/. Accessed 2017 Feb 17.

19. De la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes– evidence reviewed. J Diabetes Sci Technol. 2008 Nov; 2(6): 1101-1113.

20. Barone BB, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta- analysis. JAMA. 2008 Dec 17; 300(23): 2754-2764.

21. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. JAMA. 2015 Jun 9; 313(22): 2263-2273.

22. Ludwig E. [Urinary tract infections in diabetes mellitus.] Orv Hetil. 2008 Mar 30; 149(13): 597-600.

23. Pemayun TGD, et al. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: a hospital-based case-control study. Diabetic Foot & Ankle. 2015; 6(1). doi: 10.3402/dfa. v6.29629. Accessed 2017 Jun 6.

24. Kahana M, et al. Skin tags: a cutaneous marker for diabetes mellitus. Acta Derm Venereol. 1987; 67(2): 175-177.

25. Lakin M, Wood H. Erectile dysfunction. Cleveland Clinic Center for Continuing Education. 2012 Nov. Available from: http:// www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/ diseasemanagement/ endocrinology/erectile-dysfunction/. Accessed 2017 Feb 17.

26. Sharpless JL. Polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome. Clinical Diabetes. 2003 Oct; 21(4): 154-161.

Chương 4

1. Colditz GA, et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. Am J Epidemiol. 1990 Sep; 132(3): 501-513.

2. Powell A. Obesity? diabetes? we've been set up. Harvard Gazette. 2012 Mar 7. Available from: http://news.harvard.edu/gazette/story/2012/03/the-big-setup/. Accessed 2017 Jun 6.

3. Colditz GA, et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Ann Intern Med. 1995 Apr 1; 122(7): 481-486.

4. Tobias DK, et al. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. N Engl J Med. 2014; 370(3): 233-244.

5. Hu FB, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med. 2001; 345(11): 790-797.

6. Harcombe Z, et al. Evidence from randomised controlled trials did not support the introduction of dietary fat guidelines in 1977 and 1983: a systematic review and meta-analysis. Open Heart. 2015; 2(1): e000196. doi: 10.1136/openhrt-2014-000196. Accessed 2017 Jun 6.

7. Wei M, et al. Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans – a 7-year prospective study. Obes Res. 1997 Jan; 5(1): 16-23.

8. McSweeny L. The devil inside. The Sydney Morning Herald. 2013 Sept 15. Available from: http://www.smh.com.au/lifestyle/the-devil- inside-20130910-2thyr.html. Accessed 2017 Jun 6.

9. Wildman RP. Healthy obesity. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009; 12(4): 438-443.

10. Ruderman N, et al. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. Diabetes. 1998; 47(5): 699-713.

11. Taylor R, Holman RR. Normal-weight individuals who develop type 2 diabetes: the personal fat threshold. Clinical Science. 2015 Apr; 128(7): 405-410.

12. Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? Ann Med. 2006; 38(1): 52-63.

13. Taylor R, Holman RR. Normal-weight individuals who develop type 2 diabetes: the personal fat threshold. Clinical Science. 2015 Apr; 128(7): 405-410. Used with permission.

14. Matos LN, et al. Correlation of anthropometric indicators for identifying insulin sensitivity and resistance. Sao Paulo Med J. 2011; 129(1): 30-35.

15. Rexrode KM, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. JAMA. 1998; 280(21): 1843-1848.

16. Wander PL, et al. Change in visceral adiposity independently predicts a greater risk of developing type 2 diabetes over 10 years in Japanese Americans. Diabetes Care. 2013; 36(2): 289-293.

17. Fujimoto WY, et al. Body size and shape changes and the risk of diabetes in the diabetes prevention program. Diabetes. 2007 Jun; 56(6): 1680-1685.

18. Klein S, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med. 2004; 350(25): 2549-2557.

19. Ashwell M, et al. Waist-to-height ratio is more predictive of years of life lost than body mass index. PLoS One. 2014; 9(9): e103483. doi:

10.1371/journal.pone.0103483. Accessed 2017 Jun 6.

20. Ashwell M, et al. Waist-to-height ratio is more predictive of years of life lost than body mass index. PLoS One. 2014; 9(9): e103483. doi:

10.1371/journal.pone.0103483. Accessed 2017 Jun 6. Used with permission.

21. Bray GA, et al. Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. Am J Clin Nutr. 2008; 87(5): 1212-1218; Fox CS, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation. 2007; 116(1): 39-48; Després JP. Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for type 2 diabetes and cardiovascular disease. J Endocrinol Invest. 2006; 2(3 Suppl): 77-82; Jakobsen MU, et al. Abdominal obesity and fatty liver. Epidemiol Rev. 2007; 29(1): 77-87.

22. Fabbrini E, Tamboli RA, et al. Surgical removal of omental fat does not improve insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in obese adults. Gastroenterology. 2010; 139(2): 448-455.

23. Fabbrini E, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106(36): 15430–15435; Magkos F, Fabbrini E, et al. Increased whole-body adiposity without a concomitant increase in liver fat is not associated with augmented metabolic dysfunction. Obesity (Silver Spring). 2010; 18(8): 1510-1515.

24. Jakobsen MU, et al. Abdominal obesity and fatty liver. Epidemiol Rev. 2007; 29(1): 77-87.

25. Howard BV, et al. Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. JAMA. 2006 Jan 4; 295(1): 39-49.

26. Fildes A, et al. Probability of an obese person attaining normal body weight: cohort study using electronic health records. Am J Public Health. 2015; 105(9): e54-e59.

Chương 5

1. Banting W. Letter on Corpulence. Available from: http://www.thefitblog.net/ebooks/LetterOnCorpulence/LetteronCorpulence. pdf. Accessed 2017 Jun 6.

Chương 6

1. Pories WJ, et al. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. Am J Clin Nutr. 1992; 55(Suppl.): 582S-585S.

2. Based on data from Pories WJ, et al. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. Am J Clin Nutr. 1992 Feb; 55(2 Suppl): 582S-585S.

3. Insulinoma symptoms. Insulinoma Support Network. Available from: https://insulinoma.co.uk/insulinoma-symptoms. Accessed 2017 Jun 6.

4. Tarchouli M, et al. Long-standing insulinoma: two case reports and review of the literature. BMC Res Notes. 2015; 8: 444.

5. Ghosh S, et al. Clearance of acanthosis nigricans associated

with insulinoma following surgical resection. QJM. 2008 Nov; 101(11): 899-900. doi: 10.1093/qjmed/hcn098. [Epub 2008 Jul 31.] Accessed 2017 Jun 6.

6. Rizza RA. Production of insulin resistance by hyperinsulinemia in man. Diabetologia. 1985; 28(2): 70-75.

7. Del Prato S. Effect of sustained physiologic hyperinsulinemia and hyperglycemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. Diabetologia. 1994 Oct; 37(10): 1025-1035.

8. Henry RR. Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Diabetes Care. 1993; 16(1): 23-31.

9. Corkey BE, Banting lecture 2011: hyperinsulinemia: cause or consequence? Diabetes. 2012 Jan; 61(1): 4-13.

Chương 7

1. Based on data from Tabák AG, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. Lancet. 2009 Jun 27; 373(2682): 2215-2221.

2. Tabák AG, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. Lancet. 2009 Jun 27; 373(2682): 2215-2221.

3. Weiss R, Taksali SE, et al. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. Diabetes Care. 2005; 28(4): 902-909.

4. Taksali SE, et al. High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype. Diabetes. 2008; 57(2): 367-371.

5. Bawden S, et al. Increased liver fat and glycogen stores following high compared with low glycaemic index food: a randomized crossover study. Diabetes Obes Metab. 2017 Jan; 19(1): 70-77. doi: 10.1111/ dom.12784. [Epub 2016 Sep 4]. Accessed 2017 Jun 6.

6. Suzuki A, et al. Chronological development of elevated aminotransferases in a non-alcoholic population. Hepatology. 2005; 41(1): 64-71.

7. Zelman S. The liver in obesity. AMA Arch Intern Med. 1952; 90(2): 141-156.

8. Ludwig J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980 Jul; 55(7): 434-438.

9. Leite NC, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. Liver Int. 2009 Jan; 29(1): 113-119.

10. Seppala-Lindroos A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Jul; 87(7): 3023-3028.

11. Silverman JF, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. Am J Gastroenterol. 1990; 85(10): 1349-1355.

12. Fraser A, et al. Prevalence of elevated alanine-aminotransferase (ALT) among US adolescents and associated factors: NHANES 1999-2004. Gastroenterology. 2007; 133(6): 1814-1820.

13. Fabbrini E, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106(36): 15430-15435; D'Adamo E, Caprio S. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. Diabetes Care. 2011; 34(Suppl 2): S161-S165.

14. Burgert TS, et al. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(11): 4287-4294.

15. Younossi AM, et al. Systematic review with meta-analysis: non- alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 39(1): 3-14.

16. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 2002; 346(16): 1221-1231.

17. Based on data from D'Adamo E, Caprio S. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. Diabetes Care. 2011 May; 34(Suppl 2): S161-S165.

18. Ryysy L, et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. Diabetes. 2000; 49(5): 749-758; 18.

19. Sevastianova K, et al. Effect of short-term carbohydrate overfeeding and long-term weight loss on liver fat in overweight humans. Am J Clin Nutr. 2012; 96(4): 727-734.

20. Schwarz JM, et al. Short-term alterations in carbohydrate energy intake in humans. Striking effects on hepatic glucose production, de novo lipogenesis, lipolysis, and whole-body fuel selection. J Clin Invest. 1995; 96(6): 2735-2743; Softic S, et al. Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. Dig Dis Sci. 2016 May; 61(5): 1282-1293.

21. Chong MF, et al. Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. Am J Clin Nutr. 2007; 85(6): 1511-1520.

22. Perseghin G. Reduced intrahepatic fat content is associated with increased wholebody lipid oxidation in patients with type 1 diabetes. Diabetologia. 2005; 48(12): 2615-2621.

23. Fabbrini E, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106(36): 15430-15435.

24. Weiss R, Dufour S, et al. Pre-diabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. Lancet. 2003; 362(9388): 951-957.

25. Kelley DE, et al. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity and weight loss. Am. J. Physiol Endocrinol Metab. 1999; 277(6 Pt 1): E1130-E1141.

26. Hue L, Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009 Sep; 297(3): E578-E591.

27. Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009; 58(4): 773-795.

28. Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility. Diabetes

Care. 2013; 36(4): 1047-1055.

29. Mathur A, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. HPB. 2007; 9(4): 312-318; Lee JS, et al. Clinical implications of fatty pancreas: Correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. World J Gastroenterol. 2009; 15(15): 1869-1875.

30. Ou HY, et al. The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. PLoS One. 2013; 8(5): e62561.

31. Steven S, et al. Weight loss decreases excess pancreatic triacylglycerol specifically in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2016; 39(1): 158-165.

32. Heni M, et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. Diabetes Metab Res Rev. 2010 Mar; 26(3): 200-205. doi: 10.1002/ dmrr.1073; Tushuizen ME, et al. Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007; 30(11): 2916-2921.

33. Klein S, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med. 2004; 350(25): 2549-2557.

34. Lim EL, et al. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. Diabetologia. 2011; 54(10): 2506-2514.

35. Kim JY, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. J. Clin. Invest. 2007; 117(9): 2621-2637.

36. Rasouli N, et al. Ectopic fat accumulation and metabolic syndrome. Diabetes Obes Metab. 2007; 9(1): 1-10.

37. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. Am J Clin Nutr. 1956; 4(1): 20-34.

38. Cao W, et al. Excess exposure to insulin is the primary cause of insulin resistance and its associated atherosclerosis. Curr Mol Pharmacol. 2011; 4(3): 154-166.

Chương 8

1. Lustig, R. Sugar: the bitter truth. YouTube. Available from: https://www.youtube.com/watch?v=dBnniua6-oM. Accessed 2017 Jun 6.

2. Yudkin J. Pure, White and Deadly. London: HarperCollins; 1972.

3. Basu S, et al. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. PLoS One. 2013; 8(2): e57873.

4. Ridgeway, L. High fructose corn syrup linked to diabetes. USC News. 2012 Nov 28. Available from: https:// news.usc.edu/44415/ high-fructose-corn-syrup-linked-todiabetes/. Accessed 2017 Jun 6.

5. Bizeau ME, Pagliassotti MJ. Hepatic adaptations to sucrose and fructose. Metabolism. 2005; 54(9): 1189-1201.

6. Faeh D, et al. Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men. Diabetes. 2005; 54(7): 1907-1913.

7. Lustig RH. Fructose: metabolic, hedonic, and societal parallels with ethanol. J Am Diet Assoc. 2010; 110(9): 1307-1321.

8. Yokoyama H, et al. Effects of excessive ethanol consumption on the diagnosis of the metabolic syndrome using its clinical diagnostic criteria. Intern Med. 2007; 46(17): 1345-1352.

9. Beck-Nielsen H, et al. Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subjects. Am J Clin Nutr. 1980 Feb; 33(2): 273-278.

10. Stanhope KL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose- sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. JCI. 2009; 119(5): 1322-1334.

11. Xu Y, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. JAMA. 2013; 310(9): 948-959.

12. Zhou BF, et al. Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s: the INTERMAP study. J Hum Hypertens. (2003); 17(9): 623–630. doi: 10.1038/sj.jhh.1001605.

13. Based on data from Zhou BF, et al. Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s: the INTERMAP study. J Hum Hypertens. 2003 Sept; 17(9): 623–630. doi: 10.1038/sj.jhh.1001605. Accessed 2017 Jun 6.

14. Gross LS, et al. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. Am J Clin Nutr. 2004; 79(5): 774-779.

15. Basu S, et al. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. PLoS One. 2013; 8(2): e57873. doi: 10.1371/journal. pone.0057873. Accessed 2015 Apr 8.

16. Malik VS, et al. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes. Diabetes Care. 2010; 33(11): 2477-2483.

17. Goran MI, et al. High fructose corn syrup and diabetes prevalence: A global perspective. Glob Pub Health. 2013; 8(1): 55-64.

18. Gross LS, et al. Increased consumption of carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. Am J Clin Nutr. 2004 May; 79(5): 774-779. Used with permission.

Chương 9

1. Grundy SM, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005 Oct 25; 112(17): 2735-2752.

2. Ginsberg HN, MacCallum PR. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Cardiometab Syndr. 2009 Spring; 4(2): 113-119.

3. Bremer AA, et al. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. Pediatrics. 2012; 129(3): 557-570.

4. Reaven GM. Banting lecture, 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; 37(12): 1595-1607.

5. Ahrens EH, et al. Carbohydrate-induced and fat-induced lipemia. Trans. Assoc. Am. Phys. 1961; 74: 134-146.

6. Reaven GM, Calciano A, et al. Carbohydrate intolerance and hyperlipemia in patients with myocardial infarction without known diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 1963; 23: 1013-1023.

7. Welborn TA, et al. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. Lancet. 1966; 1(7451): 1336-1337.

8. Lucas CP, et al. Insulin and blood pressure in obesity. Hypertension. 1985; 7: 702-706.

9. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. Dis Model Mech. 2009 May-Jun; 2(5-6): 231-237.

10. Reaven GM, et al. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(8): 3574–3578; DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care. 1991;14 (3): 173-194.

11. Lim JS, et al. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010; 7(5): 251-264.

12. Grundy SM, et al. Transport of very low density lipoprotein triglycerides in varying degrees of obesity and hypertriglyceridemia. J. Clin. Invest. 1979; 63: 1274-1283.

13. Adiels M, et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. Diabetologia. 2006; 49(4): 755-765.

14. Aarsland A, et al. Contributions of de novo synthesis of fatty acids to total VLDL-triglyceride secretion during prolonged hyperglycemia/ hyperinsulinemia in normal man. J Clin Invest. 1996; 98(9): 2008-2017.

15. Hiukka A, et al. Alterations of lipids and apolipoprotein CIII in VLDL subspecies in type 2 diabetes. Diabetologia. 2005; 48(6):

1207- 1215; Grundy SM, et al. Transport of very low density lipoprotein triglycerides in varying degrees of obesity and hypertriglyceridemia. J. Clin. Invest. 1979; 63: 1274-1283.

16. Coulston AM, et al. Persistence of hypertriglyceridemic effects of low-fat, high-carbohydrate diets in NIDDM. Diabetes Care. 1989; 12(2): 94-100; Hyson DA, et al. Impact of dietary fat intake on postprandial lipemic response in postmenopausal women. FA SEB J. 1999; 13: A213.

17. Reaven GM, et al. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. J Clin Invest. 1967; 46(11): 1756-1767; Stanhope KL, et al. Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Oct; 96(10): E1596-E1605.

18. Nordestgaard BG, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. JAMA. 2007; 298(3): 299-308.

19. Schwarz GG, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(21): 2267-2275.

20. Miller M, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011; 123(20): 2292-2333.

21. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med. 2014; 371(3): 203-212; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med. 2012; 365(24): 2255-2267.

22. Vergeer M, et al. The HDL hypothesis: does high-density lipoprotein protect from atherosclerosis? J Lipid Res. 2010 Aug; 51(8): 2058-2073.

23. Finelli C, et al. The improvement of large high-density lipoprotein (HDL) particle levels, and presumably HDL metabolism, depend on effect of low-carbohydrate diet and weight loss. EXCL I Journal. 2016; 15: 166-176.

24. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med. 2007; 357(21):

2109-2122.

25. Ginsberg HN, et al. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. Arch Med Res. 2005; 36(3): 232-240.

26. Goodpaster BH, et al. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. Arch Intern Med. 2005; 165(7): 777-783.

27. Barzilai N, et al. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. Diabetes. 1999; 48(1): 94-98; Gabriely I, et al. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? Diabetes. 2002; 51(10): 2951-2958.

28. Klein S, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med. 2004; 350(25): 2549-2557.

29. Welborn T, et al. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. Lancet. 1966; 1(7451): 1336-1337.

30. Ferrannini E, et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure. Role of age and obesity. Hypertension. 1997; 30(5): 1144-1149.

31. Park SE, et al. Impact of hyperinsulinemia on the development of hypertension in normotensive, nondiabetic adults: a 4-year follow- up study. Metabolism. 2013 Apr; 62(4): 532-538.

32. Xun P, et al. Fasting insulin concentrations and incidence of hypertension, stroke, and coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. Am J Clin Nutr. 2013; 98(6): 1543-1554.

33. Christlieb R, et al. Is insulin the link between hypertension and obesity? Hypertension. 1985; 7(Suppl II): II-54–II-57; Cao W, et al. Excess exposure to insulin is the primary cause of insulin resistance and its associated atherosclerosis. Curr Mol Pharmacol. 2011; 4(3): 154-166.

34. Rieker RP, et al. Positive inotropic action of insulin on piglet heart. Yale. J. Biol. Med., 1975; 48: 353-360.

35. Bönner G. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and

hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. 1994; 24(Suppl 2): S39-49.

36. Sattar N, et al. Serial metabolic measurements and conversion to type 2 diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Diabetes. 2007; 56(4): 984-991.

37. Kolata G. Skinny and 119 pounds, but with the health hallmarks of obesity. New York Times. 2016 July 22. Available from: https:// www.nytimes.com/2016/07/26/health/skinny-fat.html?mcubz=3

Chương 10

1. Geller AI, et al. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. JAMA Intern Med. 2014 May; 174(5): 678-686.

2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 329(14): 977-986.

3. The DCCT/EDIC Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005; 353(25): 2643-2653.

4. Based on data from The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care. 2001 Oct; 24(10): 1711-1721.

5. Purnell JQ, et al. The effect of excess weight gain with intensive diabetes treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes: Results from the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. Circulation. 2013 January 15; 127(2): 180-187. doi: 10.1161/ CIRCULAT IONAHA.111.077487. Accessed 2017 Jun 6.

6. Muis MJ. High cumulative insulin exposure: a risk factor of atherosclerosis in type 1 diabetes? Atherosclerosis. 2005 Jul; 181(1): 185-192.

7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-

glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998 Sep 12; 352(9131): 837-53.

8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998 Sep 12; 352(9131): 854-865.

9. Rosen CL, et al. The rosiglitazone story – lessons from an FDA Advisory Committee Meeting. N Engl J Med. 2007; 357(9): 844-846.

10. The ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12; 358(24): 2545-2559.

11. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358(24): 2560-2572.

12. Duckworth W, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009; 360(2): 129-139.

13. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012; 367(4): 319-328.

14. The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcome. N Engl J Med. 2011; 364(9): 818-828; Hayward RA, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015; 372(23): 2197-2206; Zoungas S, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2014; 371(15): 1392-1406.

15. King P, et al. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol. 1999; 48(5): 643-648.

16. Soedamah-Muthu SS, et al. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe. The EURO DIAB Prospective Complications Study (PCS). Diabetes Care. 2008; 31(7): 1360-1366.

17. Bain SC, et al. Characteristics of type 1 diabetes of over 50 years duration (the Golden Years Cohort). Diabetic Medicine. 2003; 20(10): 808-811.

18. Crofts CAP, et al. Hyperinsulinemia: a unifying theory of chronic disease? Diabesity. 2015; 1(4): 34-43; 41. Meinert CL, et al. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. Diabetes. 1970; 19(Suppl): 789-830.

19. Yudkin JS, et al. Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal. Diabetologia. 2010 Oct; 53(10): 2079-2085.

20. Pradhan AD, et al. Effects of initiating insulin and metformin on glycemic control and inflammatory biomarkers among patients with type 2 diabetes The LANCET Randomized Trial. JAMA. 2009; 302(11): 1186-1194; Ridker PM, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2000; 342(12): 836-843.

21. Haffner SM, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med, 1998; 339(4): 229-234.

22. Madonna R, De Caterina R. Prolonged exposure to high insulin impairs the endothelial PI3-kinase/Akt/nitric oxide signalling. Thromb Haemost. 2009; 101(2): 345-350; Okouchi M, et al. High insulin enhances neutrophil transendothelial migration through increasing surface expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 via activation of mitogen activated protein kinase. Diabetologia. 2002; 45(10): 1449-1456; Pfeifle B, Ditschuneit H. Effect of insulin on growth of cultured human arterial smooth muscle cells. Diabetologia. 1981; 20(2): 155-158; Stout RW, et al. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. Circ Res. 1975; 36: 319-327; Iida KT, et al. Insulin up-regulates tumor necrosis factor-alpha production in macrophages through an extracellular-regulated kinase-dependent pathway. J Biol Chem. 2001; 276(35): 32531-32537.

23. Rensing KL. Endothelial insulin receptor expression in human atherosclerotic plaques: linking micro- and macrovascular disease in diabetes? Atherosclerosis. 2012; 222(1): 208-215.

24. Duff GL, McMillan GC. The effect of alloxan diabetes on experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit. J. Exp. Med. 1949; 89(6): 611-630.

25. Selvin E. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N Engl J Med. 2010; 362(9): 800-811.

26. Currie CJ, Poole CD, et al. Mortality and other important diabetes- related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(2): 668-677.

27. Roumie CL, et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. JAMA. 2014 Jun 11; 311(22): 2288-2296.

28. Currie CJ, Peters JR, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet. 2010; 375(9713): 481-489.

29. Based on data from Gamble JM, et al. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes. Diabetes, Obes Metab. 2010 Jan; 12(1): 47-53.

30. Després JP, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl. J. Med. 1996; 334(15): 952-957.

31. Gamble JM, et al. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. Diabetes Obes Metab. 2010; 12(1): 47-53.

32. Margolis DJ, et al. Association between serious ischemic cardiac outcomes and medications used to treat diabetes. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008 Aug; 17(8): 753-759.

33. Colayco DC, et al. A1C and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011; 34(1): 77-83; In T2DM, lower HbA1c associated with elevated mortality risk vs moderate HbA1c | ADA. Univadis. 2016 Jun 13. Available from: http://www.univadis.com/ viewarticle/in-t2dm-lower-hba1c-associated-with-elevated-mortality- risk-vs-moderate-hba1c-ada-414150. Accessed 2017 Jun 6.

34. Stoekenbroek RM, et al. High daily insulin exposure in

patients with type 2 diabetes is associated with increased risk of cardiovascular events. Atherosclerosis. 2015 Jun; 240(2): 318-323.

35. Smooke S, et al. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. Am Heart J. 2005 Jan; 149(1): 168-174.

36. Johnson JA, Carstensen B, et al. Diabetes and cancer: evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. Diabetologia. 2012; 55(6): 1607-1618.

37. Johnson JA, Gale EAM, et al. Diabetes, insulin use, and cancer risk: are observational studies part of the solution – or part of the problem? Diabetes. 2010 May; 59(5): 1129-1131.

38. Gunter MJ, Hoover DR, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst. 2009; 101(1): 48-60.

39. Gunter MJ, Xie X, et al. Breast cancer risk in metabolically healthy but overweight postmenopausal women. Cancer Res. 2015; 75(2): 270-274.

40. Pal A, et al. PTEN mutations as a cause of constitutive insulin sensitivity and obesity. N Engl J Med. 2012; 367(11): 1002-1011.

41. Yang Y-X, et al. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. Gastroenterology. 2004; 127(4): 1044-1050.

42. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009; 52(9): 1766-1777.

43. Bowker SL, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. Diabetes Care. 2006 Feb; 29(2): 254-258.

Chương 11

1. Menke A, et al. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012. JAMA. 2015; 314(10): 1021-1029.

2. Garber AJ, et al. Diagnosis and management of prediabetes in

the continuum of hyperglycemia – when do the risks of diabetes begin? ACE /AACE Consensus Statement. Endocrine Practice. 2008 Oct; 14(7). Available from: https://www.aace.com/files/prediabetesconsensus.pdf. Accessed 2017 Jun 6.

3. Fauber J, et al. The slippery slope: a bittersweet diabetes economy. Medpage Today. 2014 Dec 21. Available from: http://www. medpagetoday.com/Cardiology/Diabetes/49227. Accessed 2017 Jun 6.

4. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. Diabetes Care. 2013 Apr; 36(4): 1033-1046.

5. Palmer E. The top 10 best-selling diabetes drugs of 2013. Fierce Pharma. 2014 Jun 17. Available from: http://www.fiercepharma.com/pharma/top-10-best-sellingdiabetes-drugs-of-2013.

6. Based on data from Bianchi C, Del Prato S. Looking for new pharmacological treatments for type 2 diabetes. Diabetes Voice. 2011 Jun; 56: 28-31. Available from: https://www.idf.org/e-library/ diabetes-voice/issues/28-june-2011.html?layout=article&aid=65. Accessed 2017 Jun 14.

7. The ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358(24); 24: 2545-2559.

8. Centers for Disease Control and Prevention. Age-adjusted percentage of adults with diabetes using diabetes medication, by type of medication, United States, 1997-2011. 2012 Nov 20. Available from: http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/meduse/fig2. htm. Accessed 2017 Jun 6.

9. Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Oct; 359(15): 1577-1589.

10. Pantalone KM, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. Diabetes Obes Metab. 2012; 14(9): 803-809.

11. Tzoulaki I. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs. BMJ. 2009; 339: b4731.

12. Simpson SH, et al. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a

population-based cohort study. CMAJ. 2006; 174(2): 169-174.

13. Hong J, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Diabetes Care. 2013 May; 36(5): 1304-1311.

14. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007; 356(24): 2457-2471.

15. Rosen CL. The rosiglitazone story – lessons from an FDA Advisory Committee Meeting. N Engl J Med. 2007; 357: 844-846.

16. Rosen CL. Revisiting the rosiglitazone story—lessons learned. N Engl J Med. 2010; 363(9): 803-806.

17. Tuccori M, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. BMJ. 2016; 352: i1541.

18. Scirica BM, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013 Oct 3; 369(14): 1317-1326.

19. Green JB, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015 Jul 16; 373(3): 232-242.

20. The world's top selling diabetes drugs. Pharmaceutical-technology. com. 2016 Mar 30. Available from: http:// www.pharmaceutical- technology.com/features/featurethe-worlds-top-selling-diabetes- drugs-4852441/. Accessed 2017 Jan 31.

21. Rosenstock J, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double- blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. Diabetes Care. 2015 Mar; 38(3): 376-383.

22. Chilton RC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2015 Dec; 17(12): 1180-1193.

23. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and

mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015; 373(22): 2117-2128.

24. Wanner C, et al. Empaglifozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28; 375(4): 323-334.

25. Blonde L, et al. Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over 104 weeks. Postgrad Med. 2016 May; 128(4): 371-380.doi:10.1080/00325481.2016.1169894. Accessed 2017 Jun 6.

26. Wall JK. Analyst: Lilly's Jardiance diabetes pill could be a $6 billion- a-year blockbuster. Indianapolis Business Journal. 2015 Sep 21. Available from: http://www.ibj.com/blogs/12-the-dose/post/54957- analyst-lillys-jardiance-diabetes-pill-couldbe-a-6-billion-a-year- blockbuster. Accessed 2017 Jun 6.

27. Chiasson JL, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. JAMA. 2003; 290(4): 486-494.

28. Marso SP et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375(4): 311-322.

29. Erpeldinger S, et al. Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Endocr Disord. 2016; 16(1): 39.

30. Palmer SC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis. JAMA. 2016; 316(3): 313-324.

31. Rodríguez-Gutiérrez R, Montori VM. Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus: our evolving faith in the face of evidence. Circulation. 2016; 9(5): 504-512.

Chương 12

1. Reversing type 2 diabetes starts with ignoring the guidelines. TEDxPerdueU. https://www.youtube.com/watch?v=da1vvigy5tQ. Accessed 2017 Jun 14.

2. Hallberg S, Hamdy O. Before you spend $26,000 on weight loss surgery, do this. The New York Times https://www.nytimes.

com/2016/09/11/opinion/sunday/before-you-spend-26000-on-weight-loss-surgery-do-this.html?_r=0. Accessed 2017 Jun 14.

3. Kolata G. Diabetes and your diet: the low-carb debate. The New York Times. 2016 Sep 16. Available from: http://www.nytimes.com/2016/09/16/health/type-2-diabetes-low-carb-diet.html. Accessed 2017 Jun 6.

4. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2008; 31(Suppl 1): S61-S78.

5. TODAY Study Group. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012; 366(24): 2247-2256.

6. Hu FB, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med. 1997; 337(21): 1491-1499.

7. Howard BV, Van Horn L, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA. 2006 Feb 8; 295(6):655-666.

8. Howard BV, Manson JE, et al. Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. JAMA. 2006 Jan 4; 295(1): 39-49.

9. Oglesby P, et al. A longitudinal study of coronary heart disease. Circulation. 1963; 28: 20-31; Morris JN, et al. Diet and heart: a postscript. BMJ. 1977; 2(6098): 1307-1314; Yano K, et al. Dietary intake and the risk of coronary heart disease in Japanese men living in Hawaii. Am J Clin Nutr. 1978; 31(7): 1270-1279; Garcia-Palmieri MR, et al. Relationship of dietary intake to subsequent coronary heart disease incidence: The Puerto Rico Heart Health Program. Am J Clin Nutr. 1980; 33(8): 1818-1827; Shekelle RB, et al. Diet, serum cholesterol, and death from coronary disease: the Western Electric Study. N Engl J Med. 1981; 304(2): 65-70.

10. Mente A, et al. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern Med. 2009; 169(7): 659-669.

11. Wing R, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013; 369(2): 145-154.

12. Park A. Where dietary-fat guidelines went wrong. Time. 2015 Feb 9. Available from: http://time.com/3702058/dietary-guidelines-fat- wrong/. Accessed 2017 Jun 6.

13. Booth FW, et al. Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. J Appl Physiol 2002; 93(1): 3–30.

14. O'Gorman DJ, Krook A. Exercise and the treatment of diabetes and obesity. Med Clin N Am. 2011; 95(5): 953-969.

15. O'Gorman DJ, Karlsson HKR, et al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2006; 49(12): 2983-2992.

16. Boulé NG, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2001; 286(10): 1218-1227.

Chương 13

1. Moore T. Experts urge surgery to cure type-2 diabetes. SkyNews. 2016 May 24. Available from: http://news.sky.com/story/experts- urge-surgery-to-cure-type-2-diabetes-10293295. Accessed 2017 Jun 6.

2. Moshiri M, et al. Evolution of bariatric surgery: a historical perspective. Am J Roentgenol. 2013 Jul; 201(1): W40-48.

3. Rubino F. Medical research: Time to think differently about diabetes. Nature. 2016 May 24. Available from: http://www.nature.com/news/medical-research-timeto-think-differently-about- diabetes-1.19955. Accessed 2017 Jun 6.

4. Kolata G. After weight-loss surgery, a year of joys and disappointments. The New York Times. 2016 Dec 27. Available from: https://www. nytimes.com/2016/12/27/health/bariatric-surgery.html. Accessed 2017 Jun 6.

5. Keidar A, et al. Long-term metabolic effects of laparoscopic sleeve gastrectomy. JAMA Surg. 2015 Nov; 150(11): 1051-1057.

6. Based on data from Schauer PR, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med. 2012 Apr 26; 366(17): 1567-1576.

7. Schauer PR, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med. 2012 Apr 26; 366(17): 1567-1576.

8. Inge TH, et al. Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents. N Engl J Med. 2016; 374(2): 113-123.

9. Pories WJ, et al. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. Am J Clin Nutr. 1992 Feb; 55(2 Suppl): 582S-585S.

10. American Diabetes Association. Consensus from diabetes organizations worldwide: metabolic surgery recognized as a standard treatment option for type 2 diabetes. 2016 May 24. Available from: http://www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2016/consensus- from-diabetes-organizations-worldwide-metabolic-surger y- recognized-as-a-standard-treatment-option-for-type-2-diabetes. html. Accessed 2017 Jun 6.

11. Klein S, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med. 2004; 350(25): 2549-2557.

12. Hallberg S, Hamdy O. Before you spend $26,000 on weight-loss surgery, do this. The New York Times. 2016 Sep 10. Available from: https://www.nytimes.com/2016/09/11/opinion/sunday/before-you-spend-26000-on-weight-loss-surgerydo-this.html?_r=0. Accessed 2017 Jun 6.

Chương 14

1. Knapton S. Obese three-year-old becomes youngest child diagnosed with Type 2 diabetes. The Telegraph. 2015 Sep 17. Available from: http://www.telegraph.co.uk/news/health/news/11869249/Obese- three-year-old-becomes-youngest-child-diagnosed-with-Type-2- diabetes.html. Accessed 2017 Jun 6.

2. World Health Organization. Global report on diabetes. 2016. Available from: http://www.who.int/diabetes/global-report/en/. Accessed 2017 Jun 6.

3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2016. Diabetes Care. 2016 Jan; 39(Suppl 1): S25-26.

4. American Diabetes Association. Nutrition recommendations

and interventions for diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2008 Jan; 31(Suppl 1): S61-S78.

5. De Lorgeril M, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation. 1999; 99(6): 779-785.

6. Mozzafarian D, Rimm EB, et al. Dietary fats, carbohydrate, and progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women. Am J Clin Nutr. 2004; 80(5): 1175-1184.

7. Estruch R, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2013 Apr 4; 368(14): 1279-1290.

8. Hoenselaar R. Further response from Hoenselaar. Br J Nutr. 2012 Sep; 108(5): 939-942.

9. Siri-Tarino PW, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2010; 91(3); 535-546.

10. Kagan A, et al. Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. 1985; 16(3): 390-396; Gillman MW, et al. Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men. JAMA. 1997 Dec 24-31; 278(24): 2145-2150.

11. Based on data from Yamagishi K, et al. Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular diseases in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) study. Am J Clin Nutr. 2009 Oct; 92(4): 759-765. Available from: doi:10.3945/ajcn.2009.29146. Accessed 2017 Jun 6.

12. Hu FB, Stampfer MJ, et al. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. BMJ. 1998; 317(7169): 1341-1345.

13. Burr ML. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). Lancet. 1989 Sep 30; 2(8666): 757-756.

14. Mozaffarian D, Cao H, et al. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in US adults. Ann Intern Med.

2010 December 21; 153(12): 790-799.

15. Liu L, et al. Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. BMJ. 2013 Jan 7; 346: e8539.

16. Shin JY, et al. Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes. Am J Clin Nutr. 2013 July; 98(1): 146-159.

17. Masharani U, et al. Metabolic and physiologic effects from consuming a hunter-gatherer (Paleolithic)-type diet in type 2 diabetes. European J Clin Nutr. 2105; 69(8): 944-948.

18. Hu FB, Manson JE, et al. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. J Am Coll Nutr. 2001; 20(1): 5-19.

19. Liu S, et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. Am J Clin Nutr. 2000 Jun; 71(6): 1455-1461.

20. Based on data from Liu S, et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. Am J Clin Nutr. 2000 Jun; 71(6): 1455-1461.

21. Ajala O, et al. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. Am J Clin Nutr. 2013; 97(3): 505-516.

22. Goday A, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorieketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. Nutrition & Diabetes. 2016; 6: e230.

23. Based on data from Cohen E, et al. Statistical review of US macronutrient consumption data, 1965-2011: Americans have been following dietary guidelines, coincident with the rise in obesity. Nutrition. 2015 May; 31(5): 727-732.

24. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in intake of energy and macronutrients – United States: 1971 to 2000. JAMA. 2004; 291: 1193-1194.

25. Villegas R, et al. Prospective study of dietary carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and incidence of type 2 diabetes

mellitus in middle-aged Chinese women. Arch Intern Med. 2007 Nov 26; 167(21): 2310-2316.

26. Based on data from Harvard Medical School. Glycemic index and glycemic load for 100+ foods: measuring carbohydrate effects can help glucose management. Harvard Health Publications [Internet]. February 2015. Updated 27 August 2015. Available from: http:// www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/glycemic_index_ and_glycemic_load_for_100_foods. Accessed 2017 Jun 6.

27. Trowell HC, Burkitt DP. Western diseases: their emergence and prevention. Boston: Harvard University Press; 1981.

28. Lindeberg S, et al. Low serum insulin in traditional Pacific Islanders – the Kitava study. Metabolism. 1999 Oct; 48(10): 1216-1219.

29. Giugliano D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Ann Int Med. 2009 Sep 1; 151(5): 306-313.

30. Feinman RD, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. Nutrition. 2015; 31(1): 1-13.

31. Banting W. Letter on Corpulence. Available from: http://www.thefitblog.net/ebooks/LetterOnCorpulence/LetteronCorpulence.pdf. Accessed 2017 Jun 6.

32. Unwin DJ, et al. It's the glycaemic response to, not the carbohydrate content of food that matters in diabetes and obesity: The glycaemic index revisited. Journal of Insulin Resistance. 2016; 1(1). Available from: http://www.insulinresistance.org/index.php/jir/article/ view/8. Accessed 2017 Jun 14. Used with permission.

33. Hughes T, Davies M. Thousands of diabetics adopt high-protein low-carb diet in backlash against official NHS eating plan. The Daily Mail. 2016 May 31. http://www.dailymail.co.uk/news/article-3617076/Diabetes-patients-defy-NHS-Thousands-rebel-against-guidelines-controlling-condition-diet-low-carbohydrates.html. Accessed 2017 Jun 12.

34. Hamdy O. Nutrition revolution – the end of the high

carbohydrates era for diabetes prevention and management. US Endocrinology. 2014; 10(2): 103-104.

35. Third national health and nutrition examination survey. Medscape J Med. 2008; 10(7): 160.

36. Siri-Tarino PW, et al., Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2010; 91(3): 535-546; Estruch R, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2013 Apr 4; 368(14): 1279-1290.

Chương 15

1. Lingvay I. Rapid improvement of diabetes after gastric bypass surgery: is it the diet or the surgery? Diabetes Care. 2013 Sep; 36(9): 2741-2747.

2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2016. Diabetes Care. 2016; 39(Suppl 1): S48.

3. Fildes A, et al. Probability of an obese person attaining normal body weight: cohort study using electronic health records. Am J Public Health. 2015; 105(9): e54-e59.

4. Harvie MN, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. Int J Obes (Lond). 2011 May; 35(5): 714-727.

5. Based on data from Harvie MN, et al. The effect of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: A randomized trial in young overweight women. Int J Obes. 2011 May; 35(5): 714-727.

6. Catenacci VA, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. Obesity (Silver Spring). 2016 Sep; 24(9): 1874-1883.

7. Johannsen DL, et al. Metabolic slowing with massive weight loss despite preservation of fat-free mass. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jul; 97(7): 2489-2496.

8. Best fast weight-loss diets. U.S. News & World Report. Available from: http://health.usnews.com/best-diet/best-fast-weight-loss-

diets. Accessed 2017 Feb 3.

9. Callahan M. “We’re all fat again”: More “Biggest Loser” contestants reveal secrets. New York Post. 2015 Jan 25. Available from: http:// nypost.com/2015/01/25/wereall-fat-again-more-biggest-loser- contestants-reveal-secrets/. Accessed 2017 Jun 6.

10. Fothergill E, et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after “The Biggest Loser” competition. Obesity. 2016; 24(8): 1612-1619.

11. Keys A, et al. The Biology of Human Starvation. 2 vols. St. Paul, MN: University of Minnesota Press; 1950.

12. Zauner C, et al. Resting energy expenditure in short-term starvation is increased as a result of an increase in serum norepinephrine. Am J Clin Nutr. 2000; 71(6): 1511-1515.

13. Heilbronn LK, et al. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. Am J Clin Nutr. 2005; 81(1): 69-73.

14. Based on data from Zauner C. Resting energy expenditure in short-term starvation is increased as a result of an increase in serum norepinephrine. Am J Clin Nutr. 2000 Jun; 71(6): 1511-1515.

15. Nuttall FQ, et al. Comparison of a carbohydrate-free diet vs. fasting on plasma glucose, insulin and glucagon in type 2 diabetes. Metabolism. 2015 Feb; 64(2): 253-262.

16. Jackson I, et al. Effect of fasting on glucose and insulin metabolism of obese patients. Lancet. 1969; 293(7589): 285-287.

17. Li G, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: A 20- year follow-up study. Lancet. 2008; 371(9626): 1783-1789.

18. Wareham NJ. The long-term benefits of lifestyle interventions for prevention of diabetes. Lancet Diabetes & Endocrinology. 2014 Jun; 2(6): 441-442.

19. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002; 346(6): 393-403.

20. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet. 2009; 374(9702): 1677-1686.

21. Ramachandran A, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). Diabetologia. 2006; 49(2): 289-297.

22. Tuomilehto J, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001; 344(18): 1343-1350.

23. Kosaka K, et al. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. Diabetes Res Clin Pract. 2005; 67(2): 152-162.

Lời cuối

1. Fung, Jason. “The Aetiology of Obesity.” YouTube. Available from: https://www.youtube.com/watch?v=YpllomiDMX0.

2. Fung, Jason. “Intensive Dietary Management.” Available from: www.IDMprogram.com.